

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

No

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Arya-Layb dit Léon PÉREL

Né le 31 août 1910, à Strykow (Pologne)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Interne de l'Hôpital Rothschild

CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES A L'ÉTUDE DU SATURNISME

ESSAI DE NEUTRALISATION

REMARQUES PHYSIO-PATHOLOGIQUES

Président : M. LÉON BINET, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Arya-Layb dit Léon PÉREL

Né le 31 août 1910, à Strykow (Pologne)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Interne de l'Hôpital Rothschild

CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES A L'ÉTUDE DU SATURNISME

ESSAI DE NEUTRALISATION
REMARQUES PHYSIO-PATHOLOGIQUES

Président : M. LÉON BINET, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) . Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MÉNÉGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER .. Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	}	BASSET.	}
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT			
(Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	}	
ÉCALLE.		Clinique obstétricate.
METZGER.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LÉDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MES SOEURS ET A MA FAMILLE

Qu'ils trouvent ici, en cette épreuve tragique qui nous sépare, l'expression de mon profond attachement filial et fraternel et de mon infinie reconnaissance.

A MON FRÈRE ET A MA BELLE-SOEUR

A MES AMIS

A MES COLLÈGUES DE L'HOPITAL ROTHSCHILD

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BINET

Professeur à la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Necker
Officier de la Légion d'honneur

Qui a bien voulu nous accueillir dans son Laboratoire et guider nos premiers pas dans la recherche physiologique, et qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, dont il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence.

Hommage respectueux de notre admiration profonde pour son enseignement passionnant et son ardente volonté de guérir, et de notre reconnaissance très vive pour la sollicitude qu'il nous témoigne.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRY CARDOT

Professeur de Physiologie à la Faculté des Sciences de Lyon
Directeur de l'Institut Maritime de Biologie à Tamaris

Que nous avons eu l'honneur d'approcher pendant notre séjour d'études à Tamaris, et qui suscita notre admiration profonde par ses vastes connaissances et la noble clarté de son esprit.

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN VERNE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'honneur

Pour les précieux conseils, en matière d'histologie, qu'il nous a donnés avec son amabilité habituelle.

Hommage de vive reconnaissance.

AUX TRAVAILLEURS
DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE

A MES MAITRES DES STAGES HOSPITALIERS

MONSIEUR LE PROFESSEUR LENORMANT
MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD
MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBRÉDANNE
MONSIEUR LE DOCTEUR P. E. WEIL
MONSIEUR LE DOCTEUR E. LESNÉ

A MES MAITRES D'EXTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR DENIKER
MONSIEUR LE DOCTEUR CANTONNET
MONSIEUR LE PROFESSEUR HEITZ-BOYER
MONSIEUR LE DOCTEUR BERGERET
MONSIEUR LE PROFESSEUR VILLARET
MONSIEUR LE DOCTEUR FAURE-BEAULIEU
MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

A MES MAITRES D'INTERNAT DE L'HOPITAL ROTHSCHILD

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE ASTRUC

Médecin de l'Hôpital Rothschild
Officier de la Légion d'honneur

*Pour la bienveillante sollicitude qu'il
nous témoigne depuis notre internat dans
son service de consultation.*

MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL WALTHER

Accoucheur en Chef de l'Hôpital Rothschild
Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui nous a accueilli si aimablement dans
son Service et qui nous a initié avec beau-
coup de bonté à l'art de l'accouchement.*

MONSIEUR LE DOCTEUR LÉON ZADOC-KAHN

Médecin-Chef honoraire de l'Hôpital Rothschild
Officier de la Légion d'honneur

ET A

MONSIEUR LE DOCTEUR ADLER

Pharmacien en Chef de l'Hôpital Rothschild
Officier de la Légion d'honneur

Hommage respectueux.

AU DOCTEUR HENRI VICTOR

Assistant d'accouchement à l'Hôpital Rothschild

Avec ma bien amicale reconnaissance.

CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES A L'ÉTUDE DU SATURNISME

Avant-propos.

L'étude du saturnisme, maladie professionnelle des plus fréquentes et tant de fois décrite, a connu ces derniers temps un renouveau considérable, du fait de l'essor industriel sans cesse grandissant et de l'emploi de substances nouvelles, telles que le plomb tétra-éthyl. Cette substance, génératrice d'intoxications aiguës, occupe actuellement une place de premier ordre dans la neuro-pathologie industrielle.

Déjà connu dans l'antiquité, grâce à HIPPOCRATE, à DIOSCORIDE et à GALIEN, entre autres, bien décrit au moyen âge par Ulrich ELLEMBORG, puis en 1700 par RAMAZZINI, le saturnisme n'a été étudié scientifiquement que depuis le xix^e siècle. La plupart des descriptions cliniques en sont dues aux cliniciens de cette époque et les auteurs modernes les ont peu modifiées. C'est STOLL qui a fait la première description de la colique de plomb. Les travaux de TANQUEREL DES PLANCHES marquent une époque dans l'histoire du saturnisme : observateur pénétrant, il a, dans son *Traité des maladies du plomb ou*

saturnisme (1839), remarquablement décrit les paralyties saturnines qui avaient déjà constitué pour BORDEU (1722-1776) « des phénomènes des plus singuliers et des plus piquants pour la curiosité des médecins ». TANQUEREL DES PLANCHES pose même la question de la localisation élective du poison sur certains muscles, problème qui n'a été résolu que ces dernières années, grâce à la chronaxie, comme nous le verrons plus loin. Avec GRISOLLE, cet auteur décrit pour la première fois le liseré gingival, attribué à BURTON (1). GRISOLLE expérimenta sur le chien en pratiquant des trachéotomies pour introduire la céruse dans le poumon. Il admit une origine nerveuse pour la colique de plomb et de l'asthme saturnin. OLLIVIER démontra le premier les rapports de la néphrite chronique et du saturnisme, ultérieurement mis en relief par LANCERAUX, LÉCORCHÉ et TALAMON. Les expériences de CHARCOT, de CHRISTELLER et de POTAIN firent connaître l'hypertension saturnine. Les accidents nerveux déjà mentionnés par DIOSCORIDE furent étudiés par REMAK et surtout par GOMBAULT qui découvrit et décrivit la *névrite segmentaire périaxile*, remarquablement analysée par M^{me} DÉJERINE-KLUMPKE en 1889. MOSNY et son école, MALLOISEL étudièrent la méningite, VAQUEZ, AUBERTIN, DUVOIR les troubles cérébraux d'ordre hypertensif. Ce dernier auteur a décrit les *petites encéphalopathies saturnines*. MEILLÈRE décri-

1. P. ASTRUC : Tanquerel des Planches (1810-1862), *L'Informateur médical*, n° 520, 29 juillet 1934.

vit en 1903 le saturnisme aigu et donna une description exacte des localisations tissulaires du plomb. En 1913, RATHERY et MICHEL ont rapporté le premier cas français de néphrite saturnine aiguë. ELUDGE, KÉHOÉ et son école ont décrit les accidents cérébraux aigus du plomb tétra-éthyl. Plus récemment, les travaux d'AGASSE-LAFONT, d'HEIM DE BALSAC et FEIL, de DHÈRS, de VIGILIANI et son école se sont efforcés de préciser les stigmates précoces permettant le diagnostic du *saturnisme incipiens*.

Malgré tous ces travaux, la science est encore loin d'avoir prononcé son dernier mot sur le saturnisme. La médecine industrielle, en subissant l'assaut des dernières découvertes de la Chimie, de la Physique et de la Biologie moderne, a beaucoup changé : d'une toxicologie, elle est devenue une *science physio-pathologique*. Ce point de vue physio-pathologique, comme l'a fait justement remarquer M. POLICARD, domine aujourd'hui de loin le point de vue chimique et analytique et même, ajouterons-nous, le point de vue purement clinique. Car la détermination précise d'une thérapeutique et d'une prophylaxie efficaces des intoxications professionnelles implique évidemment l'établissement, avec certitude, de la relation de cause à effet qui unit le toxique à l'intoxication et à ses symptômes. Pour établir l'origine de ces symptômes, il arrive souvent que la clinique soit obligée de faire appel au laboratoire et à l'expérimentation pour préciser cette pathogénie dont la connaissance exacte est nécessaire. C'est pour ces raisons que la

médecine industrielle demande aujourd'hui des recherches biologiques infiniment plus développées que jadis (A. POLICARD). Le laboratoire de physiologie devient donc le complément indispensable de la physio-pathologie industrielle moderne. Les recherches que nous avons entreprises avec notre Maître, M. le Professeur Léon BINET, malheureusement suspendues par les événements, sont entièrement comprises dans ce sens. Préciser sur l'animal, par des moyens d'investigations modernes, les troubles physio-pathologiques, établir leur mécanisme et guérir ensuite, tel est notre but.

Nous espérons que ce modeste travail, qui est le résultat de début de nos recherches sur le saturnisme, indique tout au moins cette voie.

Le Poisson, animal d'expérience.

L'importance, en médecine, de la physiologie comparée, n'est plus à démontrer. Suffisamment nombreuses sont les découvertes fondamentales de la médecine moderne réalisées sur d'autres organismes que l'organisme humain, pour qu'on soit obligé d'y insister. Pour le biologiste, peu importe la taille ou l'échelle phylogénique de l'animal à expérimenter ; ce qui importe c'est de choisir, parmi les animaux, ceux « qui offrent des particularités anatomiques ou physiologiques intéressantes pour l'étude qu'on poursuit » (1). Ainsi s'exprime Paul PORTIER, le physiologiste qui, avec Charles RICHEL, a écrit un des plus beaux chapitres de la Biologie et de la Médecine moderne, grâce à l'étude du venin d'animaux aussi peu élevés en organisation que les Cœlentérés (Physalie) et surtout les Actinies. De ces études est née la notion si féconde en médecine qu'on appelle Anaphylaxie. C'est encore grâce au poisson marin, la Baudroie, dont la structure anatomique particulière du pancréas a permis à LAGUESSE de démon-

1. LÉON BINET : *Annales de l'Institut océanographique*, t. XVIII, fasc. 1, Expériences sur les poissons ; conclusions médicales

trer définitivement l'existence des îlots de Langerhans, lieu de sécrétion de l'insuline.

Le poisson, grâce à la structure de son appareil circulatoire et respiratoire, est un animal excellent pour l'étude de nombreux problèmes physiologiques, surtout quand il s'agit d'expérimenter des substances en solution.

En effet, les artères branchiales propres suivent en général le bord inférieur des arcs branchiaux correspondants et sont logées dans la gouttière dont ces os sont creusés. Chemin faisant, elles fournissent une double série d'artérioles destinées aux appendices lamelliformes qui garnissent intérieurement ces mêmes arcs ; elles diminuent de calibre à mesure qu'elles se divisent de la sorte et elles se terminent à l'extrémité supérieure de l'appareil respiratoire.

La totalité du sang lancé par le cœur dans l'artère branchiale se distribue donc aux feuillets branchiaux, et les artérioles qui le contiennent forment à la surface de ces appendices un réseau capillaire très riche à l'aide duquel la respiration s'effectue. Les lamelles branchiales elles-mêmes sont constituées par un épithélium en contact avec l'eau qui baigne l'animal et sont formées d'une seule couche de cellules aplaties reposant sur une membrane basale. Cet épithélium est traversé par le courant sanguin provenant des capillaires, et qui chemine dans des espaces vasculaires limités par les cellules de Bietrix ou *cellules en pilastre*. Ces éléments rappellent les

éléments endothéliaux réticulés de la rate ou de ganglions lymphatiques.

MM. les Professeurs LÉON BINET et JEAN VERNE, dans leurs recherches poursuivies sur les branchies de certains Téléostéens marins et d'eau douce, soit à l'état normal, sans préparation, soit après injections d'huile colorée et émulsionnée, dans le courant circulatoire (par injection intracardiaque) ont montré que la cellule branchiale de l'épithélium superficiel possède un rôle actif.

Ces cellules peuvent augmenter de volume, s'arrondir, et devenir globuleuses. Le noyau, primitivement aplati, apparaît sphérique. Le cytoplasme prend un aspect vacuolaire ou granuleux. En devenant globuleuse, « la cellule de l'épithélium branchial perd plus ou moins contact avec cet épithélium et il n'est pas rare d'en observer qui se sont libérées entre deux lamelles branchiales ». Les cellules en pilastre qui jouent un rôle de soutien réagissent également vis-à-vis de globules gras, embolisés dans les branchies, de la même façon que les cellules endothéliales des capillaires du poumon (1).

Ainsi constituées, les branchies permettent au milieu ambiant du poisson un contact direct, presque avec le sang circulant. *De cette façon, l'absorption de solution des substances à étudier constitue une véritable injection intra-veineuse lente*, qui n'a rien de commun avec l'absorption, par voie buccale d'un

1. *Loc. cit.*, p. 22.

cobaye ou d'un lapin. « D'autre part, fait justement remarquer M. LÉON BINET, on est en droit de penser que des substances toxiques, absorbées par les branchies, vont toucher facilement le système nerveux central » (1). Car le lacis vasculaire qui traverse les éléments branchiaux fournit à son tour, près du bord externe de chaque lamelle branchiale, un vaisseau récurrent qui gagne le bord inférieur de l'arc branchial et y débouche dans un système de vaisseaux efférents à l'aide desquels le sang devenu artériel gagne l'aorte dorsale qui forme le cercle artériel céphalique, d'où naissent les artères de la tête. « Ainsi s'expliquent les désordres graves déclenchés chez le poisson par l'adjonction dans l'eau de l'Aquarium ou d'alcaloïdes ou de venins, ou de barbituriques, etc... » (*Expérience sur les poissons*, p. 3).

Nombreux sont les chercheurs, comme E. HÉDON, C. DELZENNE, Paul PORTIER, TIFFENEAU et son école, M^{lle} BACHRACH qui ont utilisé ces remarquables propriétés des poissons marins ou d'eau douce de petite taille pour des études, soit purement physiologiques (DELZENNE et M^{lle} LEDEBT, Paul PORTIER), soit dans des buts pharmacodynamiques et toxicologiques (TIFFENEAU et son école).

Mais, c'est M. LÉON BINET et son école qui, depuis de nombreuses années, s'est attaché à démontrer l'utilité des expériences sur les poissons en matière

1. *Loc. cit.*, p. 3.

de *thérapeutique médicale*. Nous citerons quelques-unes de ces expériences les plus démonstratives.

Au cours de leurs expériences sur la toxicité du gaz d'éclairage, M. LÉON BINET et Charles JAULMES ont montré (1) que la mort du *Carassius auratus* par le gaz était due surtout à la présence de l'acide cyanhydrique (1/100 de milligramme par litre). Ce même auteur avait montré auparavant avec Ch. ACHARD que l'hyposulfite de soude empêchait la mort par le cyanure de potassium du petit poisson d'étang, *Cyprinus carpio*. Cette action neutralisante de l'hyposulfite de soude sur les cyanures a incité LÉON BINET et Ch. JAULMES à essayer la même action de l'hyposulfite sur la toxicité du gaz d'éclairage, « espérant trouver là une preuve indirecte du rôle joué par l'acide cyanhydrique dans cette intoxication ». En effet, une solution d'hyposulfite de soude à 1/500 empêchait la mort des poissons ayant séjourné dans des bocalx où on avait fait barboter du gaz d'éclairage, ayant traversé préalablement une solution de soude caustique qui avait retenu une autre substance également toxique accompagnant l'acide cyanhydrique. Cette substance a été reconnue par les deux auteurs comme étant probablement du benzène qui provoque chez les poissons les mêmes troubles que le gaz d'éclairage. Dans une autre série de travaux, les mêmes auteurs ont vérifié l'action du bicarbonate de soude sur l'intoxication par le nitrate

1. *Le Journal Médical français*, n° 3, p. 321, 1937.

d'urane du *Carassius auratus* (1). Ils ont montré que si l'on ajoute à la solution de nitrate d'urane à 1/2000^e du bicarbonate de soude, tous les *poissons survivent* lorsque la concentration du bicarbonate de soude est égale ou supérieure à 1/4000^e. Par contre, à titre préventif, le bicarbonate de soude ne protège pas les poissons contre l'action du toxique. Mais l'injection dans la cavité générale du poisson déjà profondément intoxiquée, d'une solution de bicarbonate de soude (0 cc. 15 à 0 cc. 25 à 10 %) permet à l'animal placé dans un bocal contenant de l'eau de source, de se rétablir rapidement. Ces auteurs ont obtenu les mêmes résultats avec un autre alcalin, le carbonate de soude (2).

Ces expériences ont permis aux auteurs de conclure (3) que « l'intoxication par le nitrate d'urane est traitée avec succès par le bicarbonate de soude et ces recherches viennent confirmer les résultats obtenus chez le lapin dans le traitement de l'intoxication uranique et l'intérêt qu'il y a, en thérapeutique humaine, à opposer dans certains cas, à l'acidose qui menace le malade atteint de néphropathie, le bicarbonate de soude soit en injection, soit en ingestion ».

Dans les recherches sur d'autres problèmes thérapeutiques, LÉON BINET, HENRY CARDOT et leurs

1. *C. R. de l'Académie des Sciences*, t. 198, p. 222, 1934.

2. *La Médecine*, t. 18, n° 13, 1937.

3. LÉON BINET, *Expériences sur les poissons*, p. 13.

collaborateurs ont montré (1) que le *Gobius lata* intoxiqué par une solution chloroformée à saturation de 6,5 à 7,5 cc. par poisson placé ensuite dans de l'eau de mer caféinée (0,50 gr. de caféine par litre) survit, tandis que les témoins meurent. De même, avec ARNAUDET, M. L. BINET a montré que les gobies électrocutés et en état de mort apparente sont rappelés à la vie quand on les plonge dans de l'eau additionnée de caféine. Le même résultat a été obtenu par L. BINET et Roger MARTINOT dans l'asphyxie par la mise à sec du *Carassius auratus*.

En poussant davantage ses recherches, M. Léon BINET s'est posé la question de savoir quelle pouvait être l'action des poissons asphyxiants et de la caféine sur le centre respiratoire lui-même. Avec le Professeur Henry CARDOT, cet auteur a mis au point la perfusion de la tête du Gobie (2). Si on ajoute au liquide de perfusion, dont la composition est bien déterminée et de pH convenable ($\text{pH} = 7,4$) de l'eau chloroformée à saturation à la dose d'une partie du toxique pour vingt parties de ce liquide, on obtient rapidement un arrêt respiratoire qui est définitif, même si l'on a remplacé le poison par la solution normale. Par contre, si cette dernière solution a été additionnée de caféine, on enregistre une reprise d'activité du centre respiratoire, qui est

1. L. BINET, H. CARDOT, A. ARNAUDET et Mlle BONNET. *C. R. Soc. de Biol.*, t. CVII, 1930.

2. L. BINET et Henry CARDOT, *Journal de Physiol. et de Path. gén.*, t. XXVII, 1929.

immédiate, variable dans son intensité et dans sa durée. Ces quelques expériences choisies parmi tant d'autres réalisées par Léon BINET et son école, avec des poissons de petite taille, comme le cyprin bronzé, le gobie, l'épinoche, le poisson rouge, soit sur l'intoxication tabagique, le « coup de chaleur » et l'hyperthermie, la polyglobulie asphyxique (avec STRUMZA), soit comme réactif endocrinologique (avec Jean VERNE et M^{lle} LUXEMBOURG), montrent leur importance, essentiellement pratique. Nous citerons la conclusion suivante de l'auteur des *Expériences sur les poissons* :

« Tous ces faits nous semblent suffisamment nets ; ils portent sur un assez grand nombre d'animaux pour que l'expérimentateur soit convaincu de la possibilité de réanimer souvent un poisson en état de mort apparente. Puisse le médecin être convaincu, lui aussi, que la thérapeutique d'urgence des hommes en état de mort apparente n'est pas un mythe ! » (p. 30).

Dans cette voie d'utilité thérapeutique, nous avons avec notre Maître, M. le Professeur Léon BINET, montré (1) les avantages qu'on peut tirer de l'expérimentation sur le vairon (*Phoxinus phoxinus*). C'est un petit poisson d'eau douce, très commun dans les rivières et les ruisseaux. Gracieux, presque cylindrique, ayant la taille de 3 à 5 cm. de long, il présente quelques particularités intéressantes à si-

1. LÉON BINET et L. PÉREL, Preuve du pouvoir antitoxique du glutathion. *C. R. de la Soc. de Biol.*, n° 28, p. 447, 1938.

gnaler. Sa ligne latérale est incomplète. Les mâles présentent pendant la saison d'amour une coloration rouge (parure de noce), surtout accentuée à la base des nageoires, de la bouche et des opercules. C'est à cause de cette parure que le vairon a déjà servi comme objet de recherches endocrinologiques (ZONDEK, STUTINSKY, etc...).

Nous avons pu constater que ce petit poisson supporte un séjour de 72 heures et plus dans l'eau distillée pure, sans grand inconvénient. Cette propriété est intéressante pour l'expérimentateur, car elle permet d'étudier des substances en solution pure sans que l'on puisse craindre que les minéraux contenus dans l'eau de source modifient l'action de ces substances sur l'animal. En effet, M^{lle} LEDEBT a bien montré (1) que les sels de calcium (CaCl_2) contenus dans l'eau de source empêchaient l'absorption du venin de cobra par les branchies, et elle était obligée d'avoir recours au cours de ses expériences à l'eau redistillée sur quartz, pour éliminer également le cuivre entraîné dans la distillation ordinaire. Nous n'avons pas observé l'inconvénient du cuivre, et le vairon a très bien supporté dans toutes nos expériences l'eau distillée ordinaire.

Dans une première série d'expériences, avec notre Maître, M. le Professeur Léon BINET (2), nous avons montré que chez le vairon aussi, le glutathion neutralise l'action toxique du venin de cobra.

1. Thèse Sciences, Paris. 1914.

2. *Loc. cit.*

Dans un bain de 100 cc. d'eau distillée, on additionne 0,5 mgr. de venin de cobra ; le vairon meurt au bout d'un temps qui varie de 1 h. 30 à 2 h. 30. Il est évident qu'on a pris soin de sécher soigneusement le vairon avant de le mettre dans l'eau distillée, car les sels de calcium, présents dans l'eau ordinaire, pourraient exercer une action antitoxique sur le venin de cobra.

Reprenant les recherches antérieurement poursuivies par l'un de nous avec G. WELLER, Ch. JAULMES, et E. ROBILLART, nous avons soumis le venin de cobra à l'action de 30 mgr. de glutathion réduit (étuve à 37° pendant 3 h. à pH allant de 6,8 à 8,4). Le vairon, placé ensuite dans une telle préparation, survit plus de 24 heures. Le chlorhydrate de cystéine a donné des résultats de même ordre : 15 mgr. de cystéine, avec un pH de 7,4 à 8,4 et 3 heures d'étuve rendent atoxiques 0,5 mgr. de venin de cobra pour le vairon.

**Action neutralisante de l'hyposulfite
de soude
sur l'acétate basique de plomb.
(Extrait de Saturne).**

**a) PROPRIÉTÉS TOXIQUES
DE L'ACÉTATE BASIQUE DE Pb.**

Un sel de Pb est d'autant plus toxique que son pouvoir de pénétration est plus grand. La voie de pénétration étant pour la plupart de ces sels la voie digestive (car l'absorption par la peau saine est discutée, sauf pour le plomb tétraéthyl), il en résulte que l'acétate basique étant liquide est un des sels de plomb des plus toxiques. On a constaté la mort après ingestion accidentelle de 2 à 3 gr. de ce sel. D'après TARDIEU, il faudrait 20 à 30 gr. pour provoquer la mort d'un adulte. Notons, enfin, que l'empoisonnement avec l'extrait de Saturne n'est pas rare chez les femmes qui absorbent ce poison pour provoquer l'avortement. Dans l'intoxication aiguë, la mort survient en général au bout de 36 à 48 heures dans le collapsus, après convulsions, diarrhée noire, extrêmement douloureuse, vomissements et hypotension.

b) PROPRIÉTÉS CHIMIQUES.

L'acétate de plomb $(C^2 H^3 O^2)^2 . 2 Pb + 3 H^2 O$, ou sucre de Saturne, ou sel de Saturne, obtenu par l'action de la litharge sur l'acide acétique, cristallise en prismes rhomboïdaux, obliques, incolores, effervescents. Sa solubilité à froid est de 66 % et de 200 parties pour 100 parties d'eau à 100°. Il est soluble également dans l'alcool. L'acétate de Pb forme divers sels basiques ; le sous-acétate de Pb, liquide de saveur sucrée, le plus important, ou extrait de Saturne, obtenu par l'action de la litharge (PbO) sur l'acétate de plomb a pour formule : $(C^2 H^3 O^2)^2 Pb, PbO, 3 H^2 O$.

Il donne avec $SO^4 H^2$ étendu ou avec un sulfate soluble un précipité blanc, soluble dans la potasse et dans le tartrate d'ammoniaque. Avec $H^2 S$, l'acétate basique de Pb donne un précipité noir insoluble dans les acides étendus ; soluble dans un excès d'acides. Ce précipité explique la diarrhée noire qu'on observe dans les intoxications par ce sel. Il donne des réactions très faciles avec les alcalins et les halogènes comme l'iodure de potassium, par exemple, pour former des carbonates insolubles et des iodures de plomb. Cette dernière propriété a été utilisée dans l'ancienne thérapeutique du saturnisme pour mobiliser le plomb.

Expériences sur le vairon

(*Phoxinus lævis*).

Dans les expériences sur le saturnisme, nous nous sommes servis d'acétate basique de plomb à 40 % ; qui présente, comme nous l'avons vu plus haut, une grande toxicité et qui, par son état liquide, permet des expériences sur les poissons.

Dans ces expériences, notre méthode d'opérer avec de l'eau distillée nous fut d'un grand secours. L'acétate basique de plomb donne très souvent des réactions chimiques qui sont gênantes pour l'interprétation des résultats expérimentaux.

Avec l'eau potable, ce sel donne un précipité blanchâtre d'hydroxyde de plomb. Une partie de ce précipité entre en dissolution. En présence de l'air et de CO^2 dissous qui se trouve toujours dans l'eau potable, l'acétate basique de plomb donne encore du carbonate de plomb basique. L'eau de Seine dissout 0,1 gr. de métal par litre (A. GAUTIER) ; les sels calcaires abondants dans celle-ci diminuent notablement certaines réactions chimiques.

Donc, l'eau distillée nous met à l'abri de certains de ces inconvénients. Dans nos recherches, nous nous sommes proposés comme but de trouver une substance soufrée organique ou non, capable de neutraliser la toxicité de l'acétate basique de plomb et qui soit en même temps la moins choquante. Après de nombreuses expériences, nous nous sommes arrê-

tés sur une solution d'hyposulfite de soude à 20 %, qui répondait entièrement à nos desirata. Les résultats essentiels de ces recherches ont été exposés ailleurs (1).

Technique.

Nous avons placé un vairon par bocal contenant 100 cc. d'eau distillée environ, quantité suffisante pour que le poisson puisse nager librement. Nous avons déterminé d'abord la dose minima mortelle pour 24 heures. L'acétate basique Pb à 40 % se montrant en général assez toxique, nous avons obtenu la mort du poisson en moins de 18 heures avec 0 cc. 01 de la solution toxique. Il se forme dans le bocal un léger trouble dû à la constitution lente d'hydroxyde de Pb, trouble qui augmente avec la concentration du poison.

Cette dose correspond donc à une concentration de 1/10.000 d'acétate basique de Pb. Les poissons morts présentent une fragilité extraordinaire des viscères qui rend leur dissection assez délicate. Quand on a l'occasion d'assister à leur mort on peut observer, très souvent, peu avant l'apparition des gros troubles de l'équilibre, un noircissement remarquable de l'animal, qui serait d'origine mésoencéphalique. Nous opérons ensuite avec des doses trois fois supérieures à la dose minima mortelle, c'est-à-

1. LÉON BINET et L. PÉREL, L'intoxication saturnine expérimentale ; essais de neutralisation. *C. R. de la Soc. de Biol.*, p. 956, 1939.

dire avec 0 cc. 3 (trois dixièmes de centimètre cube) d'acétate basique de plomb à 40 %. Si nous ajoutons à ce bain toxique une dose bien déterminée d'une solution d'hyposulfite de soude à 20 %, à la température de 17° à 20°, les vairons ainsi traités survivent indéfiniment, tandis que les témoins sont trouvés morts. Il se forme un abondant précipité blanc qui ne gêne nullement l'animal en survie.

La dose d'hyposulfite de soude ne doit pas dépasser une certaine concentration qui est à peu près de 0 gr. 6 à 0 gr. 8 d'hyposulfite pur, pour un bain de 100 cc. d'eau distillée, ce qui correspond à 3 ou 4 cc. d'une solution à 20 % pour 100 cc. d'eau distillée. Une dose supérieure surtout à partir de 1 gr. 2 à 1 gr. 5 d'hyposulfite pur pour 100 cc. d'eau distillée, soit 6 à 7 cc. 5 d'une solution à 20 %, les poissons meurent encore plus vite qu'avec le plomb seul. Nous avons également déterminé la limite inférieure du pouvoir neutralisant de cette solution d'hyposulfite de soude.

Nous avons constaté que cette limite correspond à 4 mgr. d'hyposulfite de soude pur, soit 2/100 de centimètre cube de la solution à 20 % qui donne 100 % de survie pour une dose de toxique deux fois plus grande que la dose minima mortelle.

Si, maintenant, on laisse séjourner les vairons dans le bain toxique contenant trois fois la dose minima mortelle, pendant 1 heure à 1 h. 30, si on les retire ensuite et qu'on les rince abondamment à l'eau distillée ; si on les sèche rapidement au buvard,

et qu'on les place dans un bain de 100 cc. d'eau distillée, avec 1 cc. à 2 cc. de la solution d'hyposulfite de soude à 20 %, ils survivent 100 %. Les témoins placés dans de l'eau distillée pure meurent en quelques heures. Le traitement préventif est inefficace.

Les injections de très petites quantités d'hyposulfite de soude, soit sous la peau, soit dans la cavité générale, se montrent très toxiques.

Les radiographies des vairons montrent un précipité de plomb dans tout le trajet digestif des poissons traités par l'hyposulfite de soude, image qui fait défaut chez les témoins intoxiqués non traités. L'interprétation de ce phénomène nous paraît pour le moment tout au moins difficile.

En résumé, l'hyposulfite de soude à 20 %, sans dépasser la dose de 4 cc. pour 100 cc. d'eau distillée, neutralise trois doses mortelles, pour le vairon, d'acétate basique de plomb.

Expériences sur le cobaye.

Nous avons vérifié sur le cobaye les résultats obtenus chez les poissons. Elles ont confirmé le pouvoir neutralisant de la solution d'hyposulfite de soude à 20 % sur l'acétate basique de Pb.

Nous avons opéré avec des cobayes dont les poids variaient de 270 gr. à 500 gr. Disons tout de suite que la dose du toxique pour chaque cobaye était la même quel que soit son poids.

La dose toxique, qui provoque la mort du cobaye au bout de 1 h. 15 à 2 h. 30, est de 0 cc. 40 à 0 cc. 50 de la solution à 40 % en intrapéritonéale. Les injections sous-cutanées provoquent des escarres très étendues et profondes avec perforation de la paroi abdominale et la mort au bout de 48 heures environ par péritonite s'ensuit. Le début de l'intoxication est peu apparent ; l'animal semble ne pas être incommodé par l'injection du poison. Il est peut-être moins mobile et se tient dans un coin de la cage. Mais au bout de 1 à 2 heures, des troubles paralytiques apparaissent, portant surtout sur le train postérieur avec prédominance sur les extenseurs. L'animal, immobile, contraint à se déplacer, traîne ses pattes postérieures sans ébaucher le moindre mouvement d'extension, tandis que la flexion de celles-ci est encore possible. Les pattes antérieures restent très longtemps indemnes. Puis, brusquement, l'animal tombe sur le côté et meurt silencieusement sans le moindre mouvement convulsif. A l'autopsie, on ne constate pas de lésions visibles à l'œil nu. Nous verrons plus loin le mécanisme pathogénique de ces troubles paralytiques.

Si on injecte à un cobaye ayant reçu la dose toxique par voie intrapéritonéale, soit simultanément, soit dix minutes après par la même voie, 2 cc. 5 d'hyposulfite de soude à 20 %, l'animal ne présente aucun trouble appréciable et il survit indéfiniment. Nous avons pu conserver un cobaye pendant plus de 5 mois. L'injection sous-cutanée de

5 cc. de cette même solution neutralisante à un cobaye ayant reçu par voie intrapéritonéale la dose mortelle d'acétate basique de plomb, provoque un peu d'agitation et engendre parfois l'ébauche de quelques mouvements convulsifs ; mais l'animal se remet bientôt sur ses pattes et échappe à la mort.

En résumé, l'hyposulfite de soude empêche la mort du cobaye intoxiqué par une dose mortelle d'acétate basique de plomb.

Mécanisme probable de l'action neutralisante de l'hyposulfite de soude.

Nous nous sommes posé la question de savoir si l'action neutralisante de l'hyposulfite de soude n'est pas due à la formation d'un sel insoluble. En effet, avec M^{lle} Geneviève GLOTZ du laboratoire de M. le Professeur POLONOVSKI, nous avons constaté que le précipité formé par l'hyposulfite de soude et l'acétate basique de plomb est constitué essentiellement par l'hyposulfite de plomb, de formule : $2 (S^2O_3) Pb$.

C'est un sel extrêmement peu soluble dans l'eau ($1/3266$ à 15°) et il se décompose à l'air au bout d'un certain temps, pour donner naissance à du sulfure et à du sulfate de plomb, sels insolubles, du soufre et du gaz sulfureux. D'autre part, un excès d'hyposulfite de soude donne à la longue du sulfure de plomb insoluble, du soufre et du sulfate de soude.

Nous avons voulu également vérifier l'influence de la température voisine de l'organisme sur le précipité. En versant 0 cc. 5 d'acétate basique de plomb à 40 % et 1 cc. d'hyposulfite de soude à 20 % dans 10 cc. d'eau distillée qu'on a laissé à l'étuve à 38° , on a obtenu les résultats suivants :

En présence d'air, au bout d'une heure, apparition de sulfure de plomb, précipité noir, à la surface duquel le liquide surnageant ne contient aucune trace d'un composé de plomb. Dans le vide et à la même température, le sulfure de plomb n'apparaît qu'au bout de 5 heures, avec les mêmes caractéristiques que dans la précédente expérience.

Nous avons alors fait les essais suivants, afin de nous rapprocher des conditions d'intoxication en clinique :

**a) Influence du suc gastrique
sur le mélange hyposulfite de soude
et acétate basique de plomb.**

A la température ambiante, il se forme un volumineux précipité, stable pendant 48 heures, ne donnant naissance à du sulfure de plomb qu'après ce laps de temps. Aucune trace de plomb dans le liquide surnageant. A la température de 38°, le sulfure de plomb apparaît au bout de 24 heures, et peu à peu tout le précipité se transforme en ce sel. Des prises d'essai effectuées toutes les 24 heures dans le liquide surnageant, ne donnent à aucun moment, pendant 5 jours, la réaction du plomb.

b) Influence du pH 7,3 à 38°.

En solution-tampon par le citrate trisodique, le sel de plomb forme une suspension colloïdale, stable, même au bout de 48 heures, mais qui entre en solu-

tion si l'on rend le pH acide. Mélangé au sérum sanguin de chien, le précipité se transforme peu à peu en sulfure de plomb, lui aussi colloïdal et soluble, à pH acide.

Ces résultats montrent que, dans le suc gastrique, l'acétate de plomb, traité par l'hyposulfite de soude, ne forme que des sels de plomb, insolubles, tandis que dans le sérum *in vitro*, il donne des suspensions colloïdales. Il est donc probable que l'action neutralisante d'hyposulfite de soude soit due à la formation d'un sel insoluble ; mais le mécanisme intime de cette neutralisation est encore à déterminer. Cependant, l'action anti-choc de l'hyposulfite de soude ne doit pas être négligeable.

L'hyposulfite de soude étant sûrement neutralisant pour l'acétate basique de plomb, nous avons voulu voir quelle pouvait être son action sur la copro-porphyrinurie saturnine expérimentale, ce qui constituerait un argument humoral de premier ordre.

Action de l'hyposulfite de soude à 20 sur la coproporphyrinurie saturnine expérimentale du lapin.

Devant les difficultés qu'on trouve souvent pour déterminer cliniquement d'une façon précoce l'existence du saturnisme, la toxicologie industrielle qui devient de plus en plus une physiopathologie, implique aujourd'hui des recherches biologiques infiniment plus compliquées que jadis.

M. VIGILIANI (de Turin), dans son remarquable mémoire sur les méthodes nouvelles de dépistage du saturnisme, auquel nous faisons de larges emprunts pour ce chapitre, fait justement remarquer que le diagnostic actuel du saturnisme doit être un diagnostic préventif : « Le médecin doit être fixé sur le cas à statuer lorsque l'individu paraît encore, en apparence, d'une santé presque parfaite. » Il s'agit donc, en d'autres termes, de diagnostiquer le danger avant que l'intoxication saturnine soit entrée dans sa phase clinique. Car le plomb est un poison à action lente et « cumulative » (VIGLIANI), qui persiste souvent longtemps après le premier contact avec celui-ci. Il est donc de toute nécessité de faire

un diagnostic précoce et sûr de l'intoxication de plomb. Des méthodes biologiques et physico-chimiques, nées des dernières découvertes chimiques et physiques, sont nombreuses, mais de valeur bien inégale.

La granulobasocytose est bien inconstante et difficilement interprétable. Les granulobasocytes peuvent apparaître dans certains cas en dehors du saturnisme. Ainsi WINCKLER fait remarquer que, dans les régions montagneuses et alpestres, la population est extrêmement sensible à l'iode et des sujets peuvent montrer une certaine basophilie après application d'iodure, même quand il ne s'agit pas de cas de saturnisme. Ils peuvent être absents dans certains saturnismes confirmés, et il semble surtout qu'ils disparaissent après la cessation du contact plombique.

Le dosage de plomb dans le sang est un moyen d'investigation intéressant. La dithiozone est une méthode très sensible, préconisée surtout par M. René FABRE et M^{lle} F. LEM (1); elle consiste en ceci : que ce produit, normalement vert en solution dans le tétrachlorure de carbone, donne avec le plomb une combinaison rouge d'une intensité proportionnelle à la quantité de plomb. Mais cette méthode offrirait des causes d'erreurs difficilement évitables (TEISINGER, VIGILIANI). La *micropolurographie* de TEISINGER semble d'une manipulation compliquée.

1. *Ann. méd. lég.*, juillet 1936 et Thèse de M^{lle} LEM.

Les méthodes de micro-incinération et de micro-spectrographie préconisées par M. POLICARD, sont des procédés très précieux, mais d'avenir encore.

Parmi les méthodes modernes aussi ingénieuses que prometteuses, le dépistage de la coproporphyrinurie (méthode biologique ancienne, mais que les découvertes récentes de dosage ont rendue aussi précise que possible) mérite toute l'attention des biologistes et des physio-pathologistes industriels.

Historique.

C'est BINNENDIJK qui, en 1883, montra pour la première fois l'existence de quantités considérables de porphyrine dans l'urine des saturnins. En 1898, DEROIDE et LECOMPTE présentèrent à la Société de Biologie un mémoire « sur la présence d'un pigment spécifique dans l'urine des saturnins » et dans lequel ils confirment les travaux de BINNENDIJK. Ce pigment fut nommé « hématoporphyrine » parce qu'on le considéra comme identique à l'hématoporphyrine obtenue artificiellement du sang par NENCKI. Plus tard, SCHUMM démontra que la porphyrine contenue dans l'urine des sujets sains ou intoxiqués par le plomb, n'était pas une hématoporphyrine, mais bien une coproporphyrine et que l'hématoporphyrine était un produit artificiel, que l'on ne rencontre jamais dans la nature. VIGILIANI et WALDENSTRÖM montrent que l'urine des saturnins contient toujours et uniquement de la coproporphyrine. Jusqu'à ces

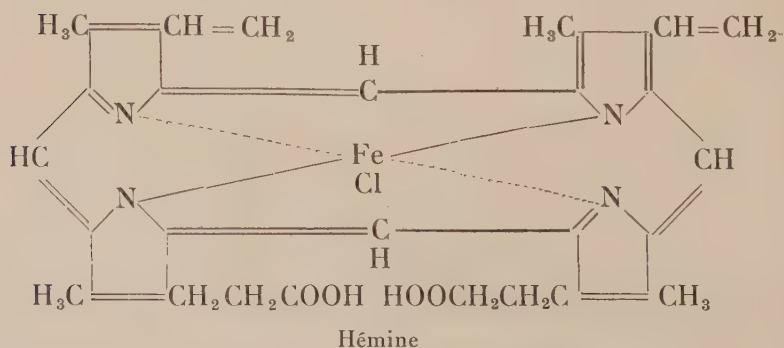
dernières années, il n'existait aucun accord sur la fréquence d'une coproporphyrinurie pathologique dans les urines des saturnins. Beaucoup d'auteurs soutenaient que la présence de ce pigment était loin d'être constante, qu'il fallait pour son augmentation une prédisposition spéciale individuelle, ou qu'elle apparaissait spécialement pendant les coliques saturnines. Cette opinion était due à une technique insuffisante de l'extraction de la porphyrine de l'urine, ou à l'examen d'échantillons partiels, et non de l'urine de 24 heures. Les travaux de VIGILIANI, LITZNER VANOTTI, etc... ont montré la constance de la coproporphyrinurie pathologique chez les saturnins, surtout d'intoxication récente. Avec notre maître M. le Professeur LÉON BINET et M^{lle} GLOTZ, nous avons obtenu les mêmes résultats expérimentalement.

Nature chimique de la coproporphyrine.

Les porphyrines sont des pigments qui, grâce aux travaux de M. FISCHER, qui montra leur parenté chimique avec l'hémoglobine et la chlorophylle, présentent une importance biologique primordiale. Elles sont constituées comme l'hémine et la chlorophylle de quatre anneaux pyrroliques réunis par des ponts méthiniques. Ces pigments se distinguent entre eux par la diversité des substitutions de la position β du pyrrol. Théoriquement, il existe un très grand nombre de porphyrines, dont certaines ont été obtenues synthétiquement ou artificiellement en

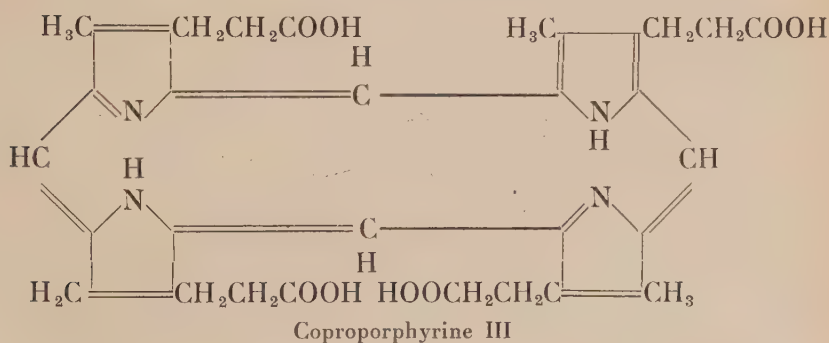
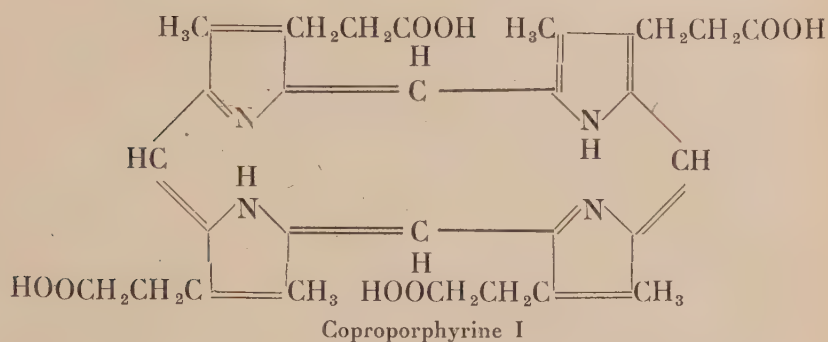
partant de l'hémoglobine. Mais seules, quelques-unes d'entre elles se rencontrent chez l'homme en condition normale ou pathologique : la coproporphyrine, l'uroporphyrine, la protoporphyrine et la deuto-porphyrine. De ces quatre pigments, deux seulement sont intéressants pour le saturnisme : la *coproporphyrine* et la *protoporphyrine*.

Théoriquement, il en existe un très grand nombre d'isomères mais pratiquement, il n'en existe que deux en nature qu'on désigne par le chiffre I et III. L'hémine qui est une porphyrine contenant le Fe, est une porphyrine de la série III. Ainsi, toutes les porphyrines de cette série ont une parenté avec l'hémine, dont chimiquement elles peuvent dériver. Nous verrons plus loin l'importance de cette notion pour le mécanisme de la coproporphyrinurie. Par contre, les porphyrines de la série I n'ont rien de commun avec l'hémine.



La coproporphyrine, dont on a trouvé dans la nature les deux isomères I et III, possède la formule suivante : $C_{36} H_{38} N_4 O_8$; elle se trouve habituelle-

ment en très petite quantité dans l'urine, dans la bile et dans les selles. La protoporphyrine dérive directement de l'hémine par perte de fer et comme l'hémine elle se trouve uniquement dans la série III des isomères.



Ce sont des pigments qui possèdent une magnifique fluorescence rouge et un spectre d'absorption caractéristique. C'est cette propriété qu'on utilise pour leur dosage.

La Coproporphyrinurie saturnine.

Il est à noter qu'on peut actuellement affirmer, comme l'ont bien montré VIGILIANI et ses collabora-

teurs chez l'homme, que la coproporphyrinurie abondante est absolument caractéristique du saturnisme. En effet, dans les intoxications récentes, sûrement établies cliniquement, on observe d'habitude l'élimination de 2, 3 mgr. et plus de coproporphyrines III par 24 heures, chiffres qui sont 100 fois plus élevés que les taux normaux. Or, *on ne constate dans aucune maladie une élimination aussi intense de porphyrine*. Même dans un cas de coproporphyrinurie idiopathique rapporté (1) par BOULIN, JUSTIN-BEZANÇON, NEVEUX et Y. GEFFROY, dont le pigment a été identifié dans les urines du malade, par BIGWOOD et THOMAS de Bruxelles (méthode de fluorescence rouge dans l'ultra-violet) et dosé par la méthode photométrique ont révélé 0 mgr. 046 pour un débit mycthéral de 1 l. 175.

Des coproporphyrinuries aussi élevées que celles observées dans l'intoxication par le plomb peuvent être considérées comme spécifiques de cette affection. VIGILIANI fait justement remarquer que c'est ici que se trouve la première des raisons de « l'importance clinique de la détermination de la porphyrine dans cette maladie professionnelle ». La seconde raison réside dans *l'extraordinaire précocité de l'apparition de la coproporphyrinurie et dans sa longue persistance*. On constate chez les ouvriers exposés aux intoxications par le plomb une porphyrinurie in-

1. B. et M. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 17 mars 1939, p. 474.

tense bien avant la manifestation d'un signe clinique quelconque.

VIGILIANI a pu effectuer chez l'homme une curieuse expérience. Il injecte dans la veine d'une femme atteinte d'un carcinome inopérable de l'ovaire 2 cgr. de plomb colloïdal ; il vit augmenter la coproporphyrinurie dans l'espace de 48 heures. Dans un autre cas, il a administré par voie buccale à un homme sain, à titre d'expérience, 44 mgr. de minium (40 mgr. de plomb) par jour pendant 2 semaines (au total 560 mgr. de plomb) ; la petite quantité de plomb ingérée ne produit aucune manifestation subjective évidente. En suivant régulièrement le sujet en expérience, cet auteur a constaté une coproporphyrinurie abondante dès le 5^e jour et une granulobasocytose débutant le 10^e jour. Il a constaté également que la coproporphyrinurie persista à un taux pathologique pendant plus de vingt jours après la fin de l'ingestion du plomb.

Les recherches effectuées avec notre Maître le Professeur LÉON BINET et M^{lle} Geneviève GLOTZ (1) confirment entièrement les constatations de l'auteur italien.

1. LÉON BINET, L. PEREL et M^{lle} G. GLOTZ, Action de l'hyposulfite de soude sur la coproporphyrinurie saturnine expérimentale du lapin. *C. R. de la Soc. de Biol.*, octobre 1939.

La Coproporphyrinurie expérimentale du lapin.

Nous nous sommes servi, comme pour les autres expériences, d'une solution d'acétate basique de plomb à 40 %. La dose du toxique en injection intrapéritonéale a été fixée après de multiples expériences à 0 cc. 5 de cette solution.

La dose de 1 gr. par la même voie tuait assez souvent l'animal. En sous-cutanées, les injections sont impraticables à cause des escarres profondes qu'elles produisent, comme nous avons vu plus haut. En intra-veineuse, l'acétate basique de plomb est trop toxique pour qu'on puisse obtenir une intoxication chronique assez prolongée. Avec de très petites quantités de ce sel en intra-veineux, nous avons obtenu la mort presque foudroyante, avec mouvements convulsifs de l'animal.

Par contre, la dose de 0 cc. 5 d'acétate basique de plomb à 40 % ne provoque pas chez l'animal de troubles évidents ; le lapin continue à s'alimenter normalement et on n'observe pas des troubles paralytiques. Une injection intra-péritonéale unique de cette dose d'acétate basique de plomb provoque

chez le lapin normal une coproporphyrinurie abondante au bout de 48 heures. Nous nous sommes préalablement rassurés de l'absence de coproporphyrine dans les urines des lapins à expérimenter. Les dosages ont été effectués, quotidiennement, après l'injection du toxique à l'aide de la méthode spectrographique par *absorption dans l'ultra-violet*, mise au point par M^{lle} Geneviève GLOTZ. L'extraction du pigment des urines a été effectuée par la méthode classique améliorée par ELDAHL.

1^o Extraction.

Une quantité d'urines variable (de 50 à 100 cc.) prélevée sur celles de 24 heures est acidifiée par 2 à 3 cc. d'acide acétique anhydre. On opère dans une ampoule à décantation. On ajoute une quantité double d'éther sulfurique et on agite vigoureusement l'ensemble urines-éther pendant quelques minutes. L'éther contenant la coproporphyrine prend une couleur jaune ambrée dont l'intensité semble être variable avec la quantité du pigment à doser.

Cette opération est effectuée deux fois.

L'éther recueilli est lavé 6 à 8 fois, en l'agitant vigoureusement avec 100 cc. d'eau distillée chaque fois. On ajoute alors 2 cc. d'acide chlorhydrique à 25 % 2 fois de suite (on peut répéter 3 et même 4 fois). On agite vigoureusement.

Le pigment passe alors dans l'acide chlorhydrique qui prend une coloration rose violette magnifique

d'intensité variable. Cette solution est diluée 4 fois et soumise ensuite au dosage spectrographique.

2^o Technique du dosage spectrographique

(Méthode de Mlle G. Glotz).

Nous nous sommes servi, pour faire les photographies des spectres, d'un spectrographe Zeiss à secteur tournant. La source de lumière S était constituée par une lampe à hydrogène, système Challonge.

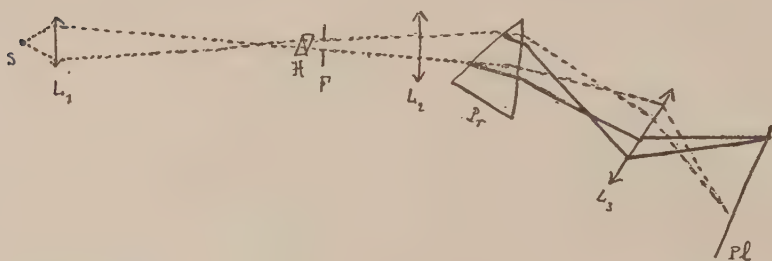


FIG. 1.

Le faisceau lumineux, concentré sur la fente F de l'instrument, grâce à une lentille de quartz L1, traverse un prisme de Hüffner H qui divise le flux lumineux I_0 en deux faisceaux parallèles et juxtaposés traversant, l'un la solution à étudier, l'autre le solvant. A son tour, la lentille L2, servant d'objectif, concentre la lumière sur le prisme de quartz Pr, qui la décompose en un spectre. Ce spectre est repris par la lentille oculaire L3 qui l'envoie sur la plaque photographique P1 à impressionner. Une échelle de longueurs d'onde est photographiée sur la plaque en même temps que le spectre.

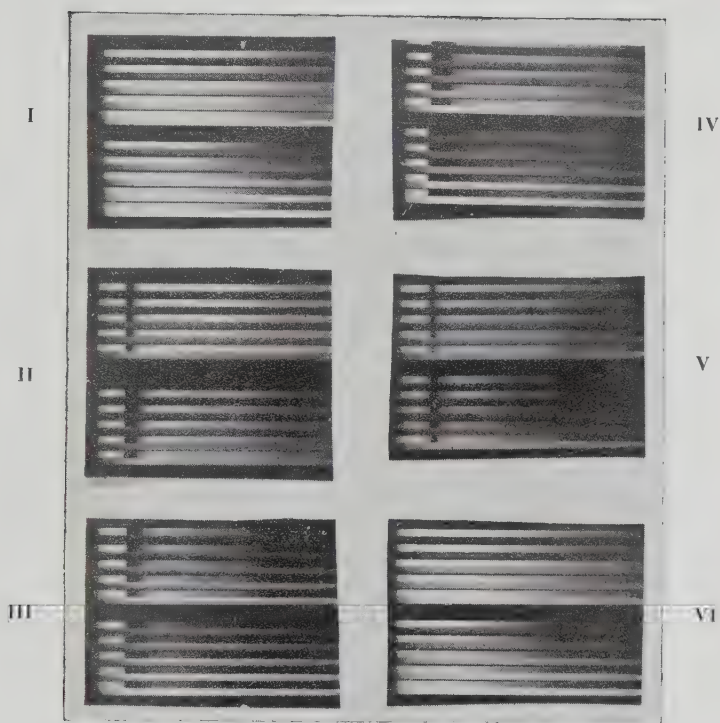


FIG. 2.

- I. Cobaye neuf coproporphyrinurie = 0 ;
- II. 48 heures après l'injection toxique, coproporphyrinurie = 2 mgr. 18 ;
- III. 5 jours après l'injection toxique coproporphyrinurie = 3 mgr. 27 ;
- IV. 2 mois après le début de l'intoxication coproporphyrinurie = 6 mgr. 51,5 ;
- V. 2 jours après la dernière injection d'hyposulfite de soude à 20 % coproporphyrinurie = 0 mgr. 82 par litre ;
- VI. 3^e jour coproporphyrinurie = 0.

Le spectre ultra-violet de la coproporphyrine pure, en solution chlorhydrique à 5 %, présente un maximum d'absorption très aigu à 4010 Å, suivi d'un minimum peu prononcé vers 2660 Å, l'absorption augmentant ensuite régulièrement vers les petites longueurs d'onde. C'est la netteté de la bande à 4010 Å qui permet d'effectuer le dosage de la coproporphyrine : sa largeur, en effet, est proportionnelle à la concentration du produit.

Nous avons donc effectué les spectres, toutes conditions égales d'ailleurs, de toute une gamme de solutions de moins en moins concentrées, depuis $\frac{N}{20.000}$ (3,27 mgr. coproporphyrine pour 100 cc. solution chlorhydrique), jusqu'à $\frac{N}{41.000.000}$ (0,0654 mgr. coproporphyrine pour 100 cc. solution chlorhydrique). Nous avons ainsi obtenu des spectres étalons donnant une échelle des largeurs de la bande correspondant à des concentrations déterminées.

Pour connaître le titre en coproporphyrine d'un liquide organique quelconque, l'extraction du produit étant faite par la méthode que nous venons de décrire, on fait ensuite une solution chlorhydrique à 5 % : par simple comparaison de son spectre et de ceux des spectres étalons, on a le taux recherché en coproporphyrine.

Résultats.

Les très nombreux dosages effectués tous les jours ou tous les 2 jours nous ont fourni des résultats con-

cluants. Nous en rapportons quelques exemples typiques.

Un lapin de 2 kgr. 350 dont les urines examinées à 3 reprises sont exemptes de coproporphyrine, reçoit le 10 mai 1939, intra-péritonéale, 0,50 cc. d'acétate basique de plomb. Aucun trouble apparent pendant toute la durée de l'expérimentation. 48 heures après l'injection toxique, on constate 2 mgr. 18 par litre de coproporphyrine.

Le 15 mai 1939, donc 5 jours après l'intoxication, on constate une coproporphyrinurie massive des 3 mgr. 27 par litre.

Cette coproporphyrinurie se maintient avec quelques oscillations ; et le 17 juillet 1939, donc plus de 2 mois après l'injection unique du toxique, nous avons constaté sur un échantillon d'urines de 48 heures, une coproporphyrinurie de 6 mgr. 54 par litre. Cette expérience confirmée par tant d'autres montre que la coproporphyrinurie apparaît 48 heures après l'injection du toxique, qu'elle est constante et persistante après soustraction de l'animal à l'intoxication, et caractère essentiel, elle est massive.

Nous allons voir comment a évolué cette coproporphyrinurie sous l'influence de l'hyposulfite de soude.

Action de l'hyposulfite de soude à 20 %.

Si on injecte maintenant au même lapin le jour qu'on a constaté 6 mgr. 54 de coproporphyrine par litre, 2 cc. dans la veine marginale de l'oreille, et

3 cc. en sous-cutané de l'hyposulfite de soude à 20 %, on constate au bout de 24 heures une baisse de coproporphyrinurie de 50 %. Le même lapin reçoit 24 heures après la première injection une deuxième injection d'hyposulfite de la même façon que la précédente. Deux jours après cette deuxième injection, on constate 0 mgr. 82 de coproporphyrine par litre. Trois jours après, on constate l'absence de coproporphyrine dans les urines du lapin. Cet état se maintient pendant plus de 20 jours que nous avons pu suivre le lapin.

Cette évolution est bien illustrée par les reproductions spectrographiques.

Nous nous sommes posé ensuite la question de savoir quelle serait l'évolution de la coproporphyrinurie si on injectait de l'hyposulfite en même temps ou 24 heures après l'injection toxique. Un lapin de 3 kgr. 160 est mis en expérience le 26 mars 1939 ; ses urines examinées à six reprises sont exemptes de coproporphyrine. Il reçoit, le 27 juin 1939, 0 cc. 5 d'acétate basique de plomb en intra-péritonéal et, immédiatement après, 2 cc. en intra-veineux et 3 cc. en sous-cutané d'hyposulfite de soude, 24 heures après une deuxième injection de la même façon. Le lapin ainsi traité présente 48 heures après l'injection du toxique une diurèse abondante (200 cc. environ, lapin non traité, 60 à 80 cc. seulement) et le dosage de coproporphyrine est entièrement négatif. Ce résultat se maintient. Dans le protocole d'expérience

du 5 juillet 1939, on lit : urines 250 cc., dosage effectué sur 100 cc. ; *coproporphyrine* : 0.

Nous injectons le 7 juillet 1939 un lapin de 2 kgr. 850 ayant une diurèse habituelle de 150 cc., sans coproporphyrine, 0 cc. 5 d'acétate basique de plomb dans le péritoine. 24 heures après, cet animal reçoit 2 cc. en I.-V. et 3 cc. en sous-cutanée de l'hyposulfite de soude à 20 %. Les dosages spectrographiques effectués le 11, 12, 13 juillet ne révèlent pas de traces de coproporphyrine, et la diurèse est toujours de 150 à 180 cc. par 24 heures.

En conclusion. D'après ces recherches, il résulte : que la *coproporphyrine* apparaît 48 heures après une seule injection de 0 cc. 5 d'acétate basique de plomb, que cette *coproporphyrinurie* est constante, qu'elle augmente progressivement les premiers jours pour se maintenir ensuite pendant des mois, et qu'elle est très abondante. L'hyposulfite de soude diminue progressivement cette *coproporphyrinurie* pour la supprimer au bout de quelques jours, empêche son apparition, même quand cette substance est injectée 24 heures après l'injection du toxique.

Importance toxicologique de la coproporphyrinurie saturnine.

Ces faits démontrent que la recherche de la coproporphyrine dans l'urine présente un test biologique de la plus haute valeur pour reconnaître la présence du plomb dans l'organisme en quantité

anormale et qu'il a commencé à exercer son action nuisible par un mécanisme, un des plus propres à ce toxique anémiant, celui du métabolisme des pigments porphyrinuriques.

Les recherches sur le métabolisme des porphyrines transposées dans le domaine pratique — médico-légal — présentent une importance capitale. Du fait de sa valeur spécifique, la coproporphyrinurie du plomb présente un élément diagnostique objectif, facilement démontrable après que tous les autres symptômes de l'intoxication ont disparu.

Mécanisme physio-pathologique de la coproporphyrinurie saturnine.

Nous connaissons la fréquence des troubles sanguins provoqués par le plomb qui agit non seulement sur les globules sanguins, mais touche les organes hématopoïétiques eux-mêmes. En effet, le plomb qui se dépose avec prédilection entre autres tissus dans les os, se loge surtout au niveau des épiphyses, parties de l'os les plus riches en moelle. Les recherches récentes de René FABRE et de M^{lle} LEM ont bien confirmé cette prédilection pour l'organe hématopoïétique que constitue la moelle osseuse. MANGERI et MUTOLO ont montré en 1935 que l'ablation de la rate chez les lapins intoxiqués par le plomb augmente l'excrétion de porphyrine. Malgré l'hypothèse de ces deux auteurs que la rate sécréterait une substance antitoxique, il est probable que cet organe

— « berceau et cimetière des globules rouges » — agit d'une autre façon sur l'abondance des porphyrines. Certains auteurs, pour expliquer la porphyrinurie du plomb, ont pensé que le foie devait être atteint et ne pouvait plus transformer complètement l'hémoglobine en bilirubine, de sorte qu'une partie de l'hémoglobine était arrêtée dans son processus de dégradation à l'état de coproporphyrine. Mais cette hypothèse ne paraît pas très satisfaisante (VIGILIANI). Les altérations du foie chez les saturnins existent, mais ne sont pas suffisamment intenses pour troubler si profondément ses fonctions. Au point de vue chimique, cette hypothèse n'a pas droit d'exister, car les recherches récentes très approfondies ont démontré que dans le saturnisme, la coproporphyrine de l'urine appartient à la série III des isomères (GROTEPASS, VIGILIANI et WALDSTRÖM, MARTENS, WATSON, etc...), tandis que dans les affections du foie, elle appartient presque toujours à la série I (DOBRINER, VIGILIANI et LIBOVITZKY, etc...).

L'hypothèse qui rallie actuellement le plus de partisans consiste à admettre que, dans le saturnisme, il y a un trouble dans la formation de l'hémoglobine et que, dans les organes hématopoïétiques se produit, par voie synthétique, de la coproporphyrine III. Le même trouble de formation de l'hémoglobine donnerait lieu à la forte augmentation du taux de la protoporphyrine dans les globules rouges, que l'on trouve presque toujours dans le saturnisme récent (VIGILIANI).

Mais, à côté de l'existence certaine du trouble du métabolisme des porphyrines, les troubles nerveux et surtout les paralysies dues au saturnisme constituent une manifestation primordiale, et nous verrons que l'hyposulfite de soude empêche également l'apparition des paralysies saturnines.

Action du plomb sur le système nerveux,

Le plomb et ses composés est avant tout un poison nerveux. DUVOIR et POLLET admettent que ce métal est un poison anémiant, hypertenseur et neurotoxique. Le mécanisme de l'hypertension saturnine, comme celui de l'hypertension en général, étant entièrement inconnu, on peut donc supposer à son origine une lésion du système nerveux vasomoteur. GRISOLLE a déjà reconnu la possibilité d'une névrite solaire qui provoquerait secondairement l'hypertension artérielle par excitation du splanchnique.

Le pouvoir neurotoxique est donc prédominant. Certains composés plombiques, comme le plomb tétra-éthyl utilisé comme anti-détonateur des voitures est même un poison cérébral violent (ABEL RICHARD). Les lésions du système nerveux central et périphérique sont en effet aussi nombreuses que variées. Nous rappellerons brièvement les principales manifestations de ces troubles.

Troubles du système nerveux central.

Ils sont fréquents et précèdent souvent la colique de plomb, ils apparaissent les premiers mois ou les premières années de l'intoxication. Ces troubles peuvent apparaître soit en même temps que la colique, et ils sont assez facilement diagnostiqués, soit isolément et ils posent alors souvent des problèmes de diagnostic difficile, à cause de l'existence assez fréquente d'un terrain toxique autre que saturnine (alcoolisme) et infectieux latent (syphilis).

GRISOLLE a essayé pour la première fois d'isoler les troubles du système nerveux central d'origine saturnine sous les noms de forme délirante, convulsive et comateuse. TANQUEREL DES PLANCHES groupa ces manifestations morbides sous le nom d'*encéphalopathie saturnine*, dénomination qui englobe aussi bien les troubles psychiques que les désordres neurologiques.

a) TROUBLES PSYCHIQUES.

Au point de vue clinique, l'intoxication saturnine est susceptible d'engendrer toute une série de syndromes psychopathiques, identiques aux syndromes les plus communs de la pathologie mentale que R. BENON a essayé de classer suivant leurs manifestations essentielles. La *confusion mentale* saturnine peut s'observer soit à l'état subaigu, aigu ou suraigu suivant le degré d'agitation du malade et des trou-

bles de la perception. Quelquefois, les troubles confusionnels (non reconnaissance des lieux, du temps, des personnes et des objets) sont intermittents et plus accentués le soir et la nuit que durant le jour. Parfois, on peut observer l'alternance de la confusion mentale avec l'onirisme (hallucinoïse sans délire). Les hallucinations constatées déterminent le plus souvent de l'anxiété, de la peur (onirisme terrifiant), quelquefois du plaisir, de la joie (onirisme agréable). L'onirisme terrifiant notamment peut s'accompagner d'agitation intense avec réactions impulsives dangereuses. Le *délire* d'origine saturnine est rare : les thèmes les plus divers peuvent s'observer : thème délirant de persécution, de mélancolie avec idées hypochondriaques, de mysticisme, etc... Ces idées délirantes sont presque toujours fondées sur des illusions et hallucinations. L'origine du syndrome de *delirium tremens* qu'on observe chez des saturnins est discutée, mais le saturnisme chronique chez un homme surmené, épuisé, peut entraîner le *delirium tremens*, au même titre que l'alcoolisme chronique (BENON). La *psychose de Korsakoff* débute souvent par un syndrome confusionnel, mais ses caractères propres (amnésie de fixation, confabulation, paragnosies et l'euphorie) se retrouvent toujours. La *démence* d'origine saturnine, qu'on a appelée autrefois la pseudo-paralysie générale saturnine est cliniquement assez rare. Elle se caractérise surtout par un affaiblissement partiel des facultés mentales et non pas par un affaiblissement global de ces fa-

cultés comme dans la P. G. P. Souvent ce syndrome essentiel s'accompagne de signes physiques (troubles des réflexes tendineux, dysarthrie, tremblement de la langue, inégalité pupillaire) mais pas d'Argyll-Robertson, si la syphilis n'y est pas associée. On peut observer également, chez les saturnins des « éclipses cérébrales », de l'asthénomanie et de l'ani-déation. L'étude des syndromes psychiques de cause saturnine est souvent difficile à cause de l'alcoolisme souvent associé, car les deux intoxications peuvent engendrer des syndromes et des maladies semblables, au point de vue psychique et neurologique.

b) TROUBLES NEUROLOGIQUES.

L'étude des troubles nerveux d'origine saturnine constitue le chapitre le plus controversé de tous les syndromes causés par ce poison. D'un côté, le peu de lésions anatomiques qu'on trouve dans le cerveau chez les malades ayant présenté des gros troubles neurologiques constituent un contraste étonnant avec ce dernier. D'autre part, la fréquence des troubles circulatoires d'origine saturnine difficile à mettre en évidence, son existence au niveau du système nerveux central, rend ce chapitre plus confus encore. Néanmoins, nous pouvons distinguer, avec M. DUVOIR, les *petites encéphalopathies saturnines*, de caractère surtout passager, dont le mécanisme semble être lié aux troubles vaso-moteurs brusques

et la *grande encéphalopathie saturnine*, de pathogénie plus obscure.

Les petites encéphalopathies sont souvent précédées d'une céphalée violente et sont presque toujours passagères, ce qui constitue leur caractère majeur.

L'amaurose, accompagnée de torpeur intellectuelle, ne se manifeste par aucun signe oculaire objectif, le réflexe pupillaire à la lumière est normal, ainsi que le fond d'œil. En outre, cette amaurose peut parfois, dès le lendemain, être suivie transitoirement d'une hémianopsie latérale, homonyme, témoignage du siège du trouble au niveau du lobe occipital. D'autres troubles sensoriels peuvent se voir notamment la surdité, l'aphasie de quelques jours. Caractère essentiel de ces troubles, qui explique leur durée transitoire : ils s'accompagnent le plus souvent d'une élévation brusque de la tension artérielle, et ils sont atténués ou jugulés par une inhalation de nitrate d'amyle.

Tout à fait différemment se présentent, en clinique, ce qu'on appelle les *grandes encéphalopathies saturnines* ou éclampsies saturnines. Ce sont des convulsions à début brutal, précédées parfois de quelques troubles psychiques : irritabilité, terreur, etc... La crise peut se réduire à un simple ictus avec quelques mouvements spasmodiques. Mais, après une amélioration passagère, la crise récidive, rapidement terminée par la mort, précédée ou non de coma. Dans certains cas, les crises sont accompagnées

ou suivies des signes qui évoquent l'idée d'une méningite aiguë complète, avec son cortège symptomatique de : céphalée, vomissements faciles, constipation, raideur de la nuque, signe de Kernig, et exagération des réflexes. La ponction lombaire montrerait d'après certains auteurs (Mosny, Loeper et M. Pinard) une lymphocytose marquée, isolée. Parfois, la méningite aiguë peut être suivie de parésie motrice, passagère, et de troubles sensoriels : ophtalmoplégie, amaurose, amblyopie, souvent progressives et durables et s'accompagnent de lésion ophtalmoscopique spéciale, neuro-rétinite œdémateuse, ou encore stase papillaire par hypertension intracrânienne.

L'amaurose progressive, par névrite rétro-bulbaire, ne s'accompagne que tardivement de décoloration de la pupille, mais dont le siège lésionnel sur les voies optiques antérieures est déjà signé par l'abolition du réflexe pupillaire à la lumière. A côté de cette diversité des troubles neurologiques à type central, il existe une série de troubles périphériques plus homogènes qu'on désigne sous le nom de :

Paralysies saturnines ou troubles nerveux périphériques.

Très localisées cliniquement, il faut souvent un examen minutieux pour les déceler. Déjà Tanquerel des Planches, dans son *Traité des maladies de plomb ou saturnisme* (1839) fait remarquer que le

plus souvent cette paralysie est partielle, « bornée à un système de muscles, à un muscle et même à un seul faisceau de muscle ». Ces paralysies débutent en général progressivement, précédées de faiblesse du membre et de troubles de la chronaxie portant surtout sur l'extenseur commun des doigts constituant le signe le plus précoce. Ces troubles chronaxiques se manifestent surtout dans le sens de l'augmentation et de l'instabilité, anomalies qui précèdent l'apparition en clinique de la faiblesse des extenseurs, ou signe de Teleky (DUVOIR et POLLET). Parfois, les paralysies saturnines apparaissent assez brutalement au cours d'une colique de plomb ou d'un des accidents nerveux aigus.

La paralysie la plus caractéristique est du type antibrachial, à début unilatéral au membre actif, donc surtout à droite avant de devenir bilatérale et symétrique. Elle respecte le long supinateur (s. caractéristique pour DUCHENNE), souvent le court supinateur, et l'anconé, parfois le long abducteur du pouce. Quand la paralysie des extenseurs est complète, le membre présente un aspect caractéristique. La main pend, flasque, avec impossibilité d'étendre les doigts ; la flexion même peut être touchée ; les intéroosseux restent intacts. C'est un type de paralysie motrice pure, le plus souvent accompagnée d'abolition des réflexes cutanés et tendineux de la zone paralysée, suivie de troubles trophiques (amyotrophie, tumeur dorsale du carpe). A côté de ce type anti-brachial, on a décrit le type brachial Du-

CHENNE-ERB (REMAK, M^{me} DÉJERINE KLUMPKE) que SAINTON croit assez fréquente et précoce. Plus rares sont les types ARAN-DUCHENNE d'emblée. La paralysie du type péronier respectant le jambier antérieur est à peu près le seul à présenter quelques troubles sensitifs. Exceptionnellement, la paralysie se généralise et prend un aspect pseudo-tabétique, et elle se complique des troubles psychiques à type KORSAKOFF. On peut même voir une marche fébrile à type LANDRY. MITSHELL aurait observé une forme rappelant la sclérose latérale amyotrophique. Dans l'ensemble, la forme localisée typique guérit en quelques semaines ou quelques mois, suivant son intensité, si le malade cesse sa profession. Sinon, et parfois malgré cette cessation, des récidives surviennent de moins en moins curables pour devenir définitives, témoignage d'une lésion nerveuse anatomique non réversible.

Lésions anatomiques.

Tout ce cortège de troubles centraux et périphériques répond-t-il à des lésions anatomiques du système nerveux central et périphérique évidentes macro ou microscopiquement ? Les phénomènes cliniques sont-ils l'expression d'une lésion anatomique systématisée au niveau du système nerveux ? La réponse en est un peu différente pour le système nerveux central et périphérique.

a) LÉSIONS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL.

Macroscopiquement, on constate que l'encéphale des saturnins présente un aspect aplati, serré, jaunâtre des circonvolutions, de consistance pâteuse. Il n'existe en général dans le cerveau aucune lésion appréciable en dehors de cet aspect macroscopique. Parfois, on trouve une hémorragie cérébrale, complication terminale d'un état saturnin, qui puisse être incriminée des troubles observés. Mais certains auteurs ont décrit des lésions dégénératives de cellules de l'écorce et plus encore des noyaux du bulbe (MOTT). BRAILLON et BOX ont observé des proliférations vasculaires et périvasculaires semblables à celles de la lepto-méningite syphilitique, mais très inconstamment. Les troubles circulatoires au niveau du cerveau sont plus constants. Le spasme vasculaire peut être la cause des troubles centraux transitoires que nous avons décrits plus haut. Il est des cas d'ailleurs où les accidents cérébraux passagers accompagnés ou même précédés d'une poussée d'hypertension artérielle, semblent liés non à un spasme artériel, mais à un œdème aigu cérébral ou méningo-encéphalique. Il intervient alors un brusque déséquilibre des fonctions vaso-motrices ; la vaso-constriction périphérique s'accompagne d'une vaso-dilatation profonde à laquelle participe le système vasculaire encéphalique (DUVOIR et POLLET). Parfois, il s'agit d'hypertension intracrânienne, sans

hypertension céphalo-rachidienne, qui serait due à une localisation du plomb sur les vaisseaux du plexus choroïde (PAGNEZ, PLICHET et SALLES). Dans d'autres cas, il n'y a ni hypertension artérielle, ni hypertension intracranienne et c'est alors que peut se poser la question d'une méningite saturnine ou d'une encéphalite toxique. Expérimentalement, J. CAMUS n'a réalisé le tableau clinique de l'encéphalopathie saturnine qu'en provoquant une méningite aseptique par l'injection d'un irritant dans les méninges avant l'injection dans les veines d'une solution de chlorure de plomb. L'encéphalite toxique est plus volontiers admise étant donné la fixation élective du plomb sur la substance grise. Les dosages effectués sur des cerveaux ont donné des résultats variables. Dans un cas de TRÉMOLIÈRES, on a trouvé 11 mgr. ; 30 mgr. dans un cas de MOZIN ; 80 dans un cas de BLYTH. D'après HOUGUNENQ, la quantité normale est de 0 mgr. 03. Peut-être d'autres facteurs interviennent-ils dans les troubles cliniques observés, d'autant plus que cette encéphalite purement toxique ne s'extériorise guère en clinique que par des troubles psychiques. En tout cas, les manifestations méningo-encéphaliques purement toxiques, sans hypertension artérielle, sont rares. Et le trouble le plus fréquent de cet ordre est la paralysie, qui relève d'une action directe du plomb sur le système nerveux.

b) LÉSIONS DES NERFS PÉRIPHÉRIQUES.

TANQUEREL DES PLANCHES croyait que la paralysie des muscles est la cause de la disparition de son principe animateur, le fluide nerveux, est « anéanti, neutralisé pour ainsi dire par les molécules de plomb ». Ce n'est qu'en 1880 qu'on a décrit et reproduit expérimentalement en faisant ingérer aux cobayes de la céruse mélangée aux aliments. Les lésions constatées ont été décrites par GOMBAULT sous le nom de *névrite segmentaire périaxile*. Ces lésions ont été confirmées par tous les histologistes qui l'ont ultérieurement étudié sans rien changer à la description magistrale qu'en avait donné GOMBAULT. Cette névrite segmentaire périaxile n'est pas spéciale au saturnisme ; on l'a retrouvée dans un grand nombre d'intoxications ; c'est le type même de la névrite toxique. La *névrite segmentaire périaxile* a pour caractère essentiel et primordial d'être segmentaire, c'est-à-dire de n'intéresser, dans un même nerf, qu'un ou plusieurs filets nerveux, surtout ceux de la surface et, dans ce filet nerveux, qu'un ou plusieurs segments interannulaires, surtout ceux de la périphérie, et de respecter les filets voisins et les segments intercalaires. Elle est en outre *périaxile*, c'est-à-dire qu'elle respecte habituellement le cylindraxe qui, toutefois, peut être ultérieurement détruit. La dégénérescence wallérienne peut être l'aboutissant de la névrite segmentaire péri-

axile. Les lésions du segment interannulaire consistent essentiellement dans une fragmentation de la myéline qui est finement granuleuse et comme émulsionnée, et non pas fragmentée en grosses boules comme dans la dégénérescence wallérienne. Les noyaux de Schwann peuvent proliférer, il y a alors constitution à la surface de la fibre nerveuse de renflements qui donnent un aspect monoliforme. La myéline peut disparaître et le protoplasma à son tour, il ne reste que le cylindraxe, flottant dans la gaine de Schwann. La régénération des segments altérés se fait par formation d'une nouvelle gaine de myéline autour du cylindraxe conservé ; le segment interannulaire dégénéré se trouve alors remplacé par une série plus ou moins longue de segments minces et courts.

Mais il peut y avoir des signes de névrite sans observer des lésions aussi nettes que nous venons de décrire, ces lésions sont même souvent absentes.

Conceptions pathogéniques des troubles nerveux d'origine saturnine.

a) CONCEPTIONS ANCIENNES ANATOMO-PATHOLOGIQUES.

Il arrive souvent que l'intensité des symptômes de la paralysie saturnine ne concorde nullement avec l'intensité des lésions histologiques. Nous avons déjà vu plus haut que les mêmes difficultés se présentaient pour comprendre le mécanisme des troubles centraux. La discordance entre les lésions et les signes cliniques nous explique la divergence des conceptions pathogéniques et les objections graves qu'elles soulèvent. Aussi, les auteurs ont-ils eu recours à l'expérience sur l'animal et les résultats obtenus sont aussi variables que les techniques expérimentales employées, ce qui ne fait qu'augmenter la confusion relative au siège de la lésion anatomique en cause. C'est le mode d'action du poison sur l'organisme ainsi que son point d'attaque qui demeurent des sujets de discussion.

Ainsi distingue-t-on parmi les anciens auteurs trois écoles : les partisans d'une origine périphérique, les partisans d'une origine centrale et enfin les partisans d'une conception mixte.

Les partisans d'une polynévrite d'origine spinale sont surtout représentés par ERB qui a trouvé des altérations des cellules des cornes antérieures comme dans la poliomyélite. MARIE et BABINSKI invoquent en faveur de cette hypothèse des arguments d'ordre clinique. VULPIAN montre à côté des lésions périphériques, des lésions de myélite subaiguë. STIEGLITZ expérimente sur des lapins et des cobayes en pulvérisant une solution concentrée d'acétate de plomb. Il constate parmi d'autres lésions de dégénérescence parenchymateuse, des foyers nets de myélite et une vacuolisation très prononcée des cellules ganglionnaires. BRISSAUD admettait également le rôle de la moelle dans ces lésions et PHILIPPE et GOTHARD ont trouvé, dans un cas classique de paralysie saturnine, des lésions de poliomyélite antérieure subaiguë, sans altération des nerfs périphériques.

Les défenseurs de la théorie de l'origine périphérique sont plus nombreux. CHARCOT en 1874 et REMAK en 1875 ont déjà défendu l'existence de la névrite périphérique primitive. LANCERAUX, WESTPHALL, DÉJÉRINE, JOFFROY et ACHARD, BALLET, RAYMOND, et surtout M^{me} DÉJÉRINE-KLUMPKE, qui, dans sa thèse : *Polynévrite en général, paraly-*

sies et atrophie saturnines en particulier, apporte un très grand nombre de documents anatomiques, se sont ralliés à l'hypothèse de l'origine primitive de la polynévrite saturnine.

Enfin, la théorie mixte essaie de concilier les deux théories précédentes ; il y aurait lésion du proto-neurone moteur. DEBOVE résumait ainsi cette théorie : « la conception du neurone moteur semble indiquer que nerf et cellules ne peuvent être séparés, et tout en admettant qu'il y a névrite toxique des parties périphériques, il faut aussi dire que la partie centrale n'est pas épargnée. » Les recherches expérimentales plus récentes tendent à démontrer l'existence de lésions anatomiques au niveau du système nerveux central avec intégrité des nerfs périphériques.

Ainsi, SCHIMAZONO expérimentant sur 6 chats ne trouve des lésions névritiques que sur l'un d'eux, mais il constate de la chromatolyse des cellules de l'écorce cérébrale, du cervelet et de la moelle. VILLAVERDE expérimente sur le lapin en injectant sous la peau 1 cc. d'acétate de plomb à 10 % journellement. Il constate des lésions périphériques importantes avec atteinte de l'axome, mais il constate surtout des lésions importantes du cerveau, du cervelet et de la moelle.

MM. LHERMITTE, KULIKOWSKY et TRELLES ont expérimenté sur des lapins en injectant dans la veine du diéthyl-phosphate de plomb (Plombyl), substance relativement peu toxique. Ces auteurs

ont constaté une atteinte du cortex cérébral particulièrement sévère, et du cervelet, de même dans le noyau dentelé et la substance grise spinale. La 4^e et 5^e couche du cortex est surtout touchée. Dans le cervelet, la destruction des cellules de Purkinje contraste avec la préservation des éléments des couches moléculaires et granulaires. Dans la moelle épinière, les lésions apparaissent dans l'ensemble beaucoup moins nettes. L'étude du sciatique par la méthode de Bieloschowsky n'a permis dans aucun des cas étudiés de mettre en évidence l'altération nette des fibres de ces nerfs.

Ce bref aperçu nous montre combien la méthode anatomo-pathologique est insuffisante pour expliquer les phénomènes cliniques observés sans lésions anatomiques décelables. Le problème de l'origine des troubles nerveux engendrés par l'intoxication plombique serait resté entier si les moyens d'investigation du système nerveux, plus subtils, plus physiologiques, permettant des observations sur l'animal vivant, n'étaient pas venus jeter une lumière nouvelle sur ce problème.

b) CONCEPTIONS NOUVELLES :

ÉLECTRO-PHYSIOLOGIQUES ET HUMORALES.

L'étude de l'excitabilité neuro-musculaire par la méthode de LAPICQUE ou chronaxie, permet de prévoir l'état de l'ensemble physico-chimique de l'élé-

ment qu'on explore. En effet, la chronaxie est en relation avec l'activité fonctionnelle du tissu et sa structure physico-chimique. Un changement de cette structure et par conséquent de la fonction d'un organe, entraînerait forcément une modification chronaxique. Ceci permet de comprendre, et c'est une notion que BOURGUIGNON a bien mise en évidence, que tel poison ou tel toxine, ait plus d'affinité pour un groupe chronaxique que pour un autre. D'où cette loi formulée par BOURGUIGNON : les différents poisons ou toxines se localisent toujours sur des groupes chronaxiques déterminés. Ainsi, les antitoxines des sérums curatifs ou préventifs se localisent tous sur les groupes de petite chronaxie, aux membres supérieurs, tandis que la toxine diphtérique prend les systèmes neuro-musculaires de chronaxie moyenne. Le plomb, au contraire, se localise sur les muscles de grande chronaxie (extenseur des doigts et court supinateur), et respecte les chronaxies moyennes (radiaux et fléchisseurs des doigts) et les petites chronaxies (long supinateur et tous les fléchisseurs de l'avant-bras). D'autre part, les travaux de BOURGUIGNON et LAPICQUE ont bien mis en évidence l'existence au niveau du névraxe des centres de régulation et de coordination des mouvements qui par mise en jeu réflexe modifient la chronaxie des muscles synergiques et antagonistes. C'est la métachronose de subordination, c'est-à-dire les modifications des chronaxies périphériques sous l'influence de ces centres régula-

teurs. Donc, les variations de la chronaxie des nerfs moteurs et des muscles sont sous l'influence du neurone autre que le neurone moteur périphérique. L'état fonctionnel des centres influe donc sur la chronaxie motrice périphérique. Cette notion a été vérifiée maintes fois cliniquement et expérimentalement.

**Troubles nerveux périphériques d'origine saturnine.
Expression des modifications chronaxiques
au niveau des centres.**

De nombreux auteurs ont montré que toute une série de substances toxiques comme les anesthésiques, le formol, etc. modifient la chronaxie des centres nerveux.

Abel RICHARD dans ses expériences sur les chiens intoxiqués par le plomb tétraéthyl, poison nerveux violent, a montré qu'il est toujours possible de faire apparaître des troubles de chronaxie périphérique, d'origine centrale, c'est-à-dire disparaissant par section du nerf. La chronaxie de subordination peut ne pas se distinguer normalement de la chronaxie de constitution, mais il existe toujours, peut-on dire, une *potentialité de différenciation* manifestant l'action des centres, que l'on peut faire apparaître très facilement à l'aide de violents toxiques du système nerveux. L'atteinte des zones psychomotrices serait, d'après cet auteur, beaucoup plus rare dans le satur-

nisme réalisé par l'absorption des sels de plomb, tel l'acétate de plomb. « Mais, ajoute M. Abel RICHARD, les troubles de la coordination et les modifications des chronaxies de subordination et de leur rapport, se retrouvent comme dans l'intoxication par le plomb tétraéthyl. »

La région du système nerveux atteinte la plus manifestement est la corticalité qui est directement lésée dans son excitabilité qui passe par la phase d'augmentation, source des crises épileptiformes et de diminution paralytique. Les nerfs, pas plus que les muscles ne sont touchés, au moins d'une façon primitive, dans les intoxications saturnines aiguës ou subaiguës ; en effet, leur excitabilité ne subit aucune variation si ces éléments sont isolés des centres nerveux par section nerveuse. Les régions des noyaux gris de la base du cerveau sont également atteintes. Nous avons déjà vu plus haut la possibilité de cette atteinte chez le vairon intoxiqué par l'acétate basique de plomb. C'est à cette région thalamo-striée, véritable carrefour des voies extra-pyramidales, siège des centres de l'activité automatique, qu'il faut, d'après LAPICQUE, attribuer la régulation des chronaxies périphériques.

Dans nos recherches effectuées sur le cobaye, avec notre Maître, M. le Professeur Léon BINET, M^{me} CHOUCARD et Paul CHOUCARD, nous avons pu également constater l'origine centrale des troubles paralytiques réalisés.

Expériences sur le cobaye.

a) VARIATIONS CHRONAXIQUES AU COURS DE L'INTOXICATION.

Nous avons vu plus haut qu'avec 0 cc. 40 environ d'acétate basique de plomb à 40 % en injection intrapéritonéale, on provoque la mort du cobaye survenant après l'apparition d'une paralysie du train postérieur, portant sur les extenseurs. Dans les expériences actuelles, on s'est servi des doses de toxiques plus fortes, avec 1 à 2 cc. on constate après un délai d'une heure en moyenne la paralysie du train postérieur, avec atteinte élective des extenseurs. Nous avons suivi les variations chronaxiques des extenseurs et des fléchisseurs des pattes antérieures et postérieures, au cours de l'action toxique. Des déterminations ayant tout d'abord été effectuées sur l'animal normal. Suivant la technique habituelle (1), l'anode était une torsade d'argent introduite dans l'anus, la cathode une anse d'argent chloruré appliquée sur le point moteur des extenseurs et fléchisseurs des orteils, à travers la peau.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

1. A. et B. CHAUCHARD et Paul CHAUCHARD, *C. R. Soc. Biol.*, 127, 287, 1938.

Patte postérieure droite					Patte postérieure gauche			
heure	extension		flexion		extension		flexion	
	V. R. H.	Cu	V. R. H.	Cu	V. R. H.	Cu	V. R. H.	Cu
15 h. 30	5	30	17	50	4	20	7	50
15 h. 45	Injection du toxique							
16 h. 50	9	200	15	70	5	100	4	80
17 h.	Anesthésie au chloroforme							
17 h. 10	6	40	13	50	3	40	7	45
17 h. 20	Réveil							
	8	100	13	70				

V. R. H. = voltage rhéobasique.
Cu = capacité chronaxique.

Patte postérieure droite			Patte postérieure gauche					
heure	extension		flexion		extension		flexion	
	V. R. H.	Cu	V. R. H.	Cu	V. R. H.	Cu	V. R. H.	Cu
	4	35	12	70	3	20	10	40
15 h. 45	Injection du toxique							
16 h. 40	15	140	8	40	10	90	7	20
17 h. 30	4	120	7	20	8	50	6	20
	Anesthésie au chloroforme							
	2	25	7	25	15	200	5	20
	4	190						
	Réveil				Réveil			

Cette expérience est curieuse : sous anesthésie, les chronaxies de l'animal intoxiqué reprennent leurs valeurs primitives de constitution. L'animal commence à se réveiller au moment où l'on mesure la chronaxie de l'extension de la patte postérieure gauche. La chronaxie présente alors les caractères toxiques (15-200). On fait rapidement la mesure de l'extension de la patte postérieure droite et on constate également 4-190.

Dans une première phase, les chiffres demeurent normaux, on n'a que les variations habituelles sur un animal éveillé. Puis, la chronaxie des extenseurs des orteils augmente rapidement tandis que celle des fléchisseurs demeure constante. La chronaxie des extenseurs et des fléchisseurs des orteils des pattes antérieures ne varie pas. Cette montée de chronaxie précède en général légèrement l'apparition des troubles de la démarche (Le plus souvent bilatérales, mais parfois prédominant d'un côté ; il en est alors de même des signes cliniques). Par la suite, la chronaxie des extenseurs continue d'augmenter, et elle peut atteindre 5 à 10 fois sa valeur normale. Il peut même devenir impossible d'obtenir l'excitation des orteils. Les troubles de la démarche sont d'autant plus marqués que la chronaxie est plus haute. Les autres chronaxies restent normales, même jusqu'à la mort de l'animal, parfois au contraire, on note avant la mort un abaissement de la chronaxie des orteils avec tendance à l'égalisation des chronaxies antagonistes au niveau de la chronaxie de constitution.

b) ACTION DE L'HYPOSULFITE DE SOUDE
SUR CES VARIATIONS CHRONAXIQUES.

Nous avons vu l'action neutralisante de cette substance sur l'acétate basique de plomb. Si on injecte en intrapéritonéale, soit simultanément, soit 10 minutes environ après l'injection du toxique,

2 cc. de la solution d'hyposulfite de soude à 20 %
on ne constate aucun trouble moteur, ni variation chronaxique. L'injection de l'hyposulfite seule, à cette dose, ne modifie pas non plus la chronaxie des muscles.

Mais ces modifications chronaxiques chez l'animal non traité sont-elles d'origine centrale ou au contraire dûes à une atteinte par le plomb du système neuro-musculaire périphérique ? Le caractère électif du phénomène localisé aux extenseurs plaide déjà en faveur d'une origine centrale. Puisque c'est sous l'influence des centres que s'établit la différenciation chronaxique des antagonistes qui est l'origine de cette différence de sensibilité aux toxiques.

De plus, nous avons constaté que, sous l'influence de l'anesthésie au chloroforme ou section du nerf sciatique, l'animal intoxiqué comme chez l'animal normal (ou intoxiqué et traité par l'hyposulfite de soude) une égalisation des chronaxies à leur valeur de constitution. La chronaxie élevée des extenseurs chez l'animal intoxiqué était donc d'origine centrale. Ainsi s'explique sa diminution dans quelques cas avant la mort de l'animal. Ces constatations sont en accord avec les résultats obtenus par Abel RICHARD avec le plomb tétraéthyle.

En résumé, il résulte de ces recherches que le produit toxique exerce d'abord son action sur le centre subordonateur qui émet alors des incitations centrifuges extraphysiologiques. La suppression des voies centrifuges (par section du nerf) supprime cette

action et les chronaxies reprennent leur valeur de constitution. L'hyposulfite en neutralisant le poison, empêche l'action toxique de ce dernier sur les centres nerveux, et l'animal se comporte comme s'il n'était pas intoxiqué.

Mais les modifications chronaxiques observées, qui sont, d'après LAPICQUE et son école la cause des troubles moteurs observés ne sont-ils pas l'aboutissant d'un trouble humoral qui modifierait les propriétés physico-chimiques de l'élément nerveux, substratum de la chronaxie ? Il est probable qu'un tel trouble intervient.

Mécanisme humoral des modifications chronaxiques des centres nerveux.

Dans leur dernier rapport sur le système nerveux et la médecine de travail, MM. CROUZON et DESOILLE ont insisté sur l'importance du métabolisme du plomb dans les affections nerveuses.

On sait actuellement que la fixation de plomb sur divers tissus s'effectue grâce aux combinaisons de ce métal avec les albumines et surtout avec les nucléo-protéides des cellules d'où son affinité pour le système réticulo-endothélial et les cellules nerveuses. D'après SIREMIN (1924), le plomb se transformerait dans l'organisme en phosphates. D'autre part, pour AUB et MINOT, le bicarbonate de soude solubiliserait le plomb fixé, en transformant le

phosphate tribasique de plomb en phosphate bibasique, facilitant ainsi son élimination.

Les recherches expérimentales de René FABRE et de M^{lle} LEM (1936) ont confirmé ces vues, en montrant que chez l'animal intoxiqué, une injection de bicarbonate de soude provoque une augmentation de plomb sanguin.

D'un autre côté, GLOD-WERCHOUK a montré que la cholestérine et les phosphatides du cerveau sont des substances labiles et que dans certains états morbides la cholestérinémie et la phosphatidémie exagérées peuvent être la conséquence de la mobilisation de ces substances du système nerveux.

Ainsi, l'ablation de la rate provoque, chez le chien au bout de 24 heures, une augmentation de la phosphatidémie et de la cholestérinémie. Il est donc probable (sans pouvoir se prononcer sur la succession des phénomènes) que la rate, en modifiant le métabolisme des lipides des centres nerveux, agit sur la fixation du plomb à leur niveau. *Les modifications de la physico-chimie de l'élément nerveux provoqueraient des changements chronaxiques (en effet, la chronaxie n'est que l'expression chronologique des dites modifications) qui, à leur tour, seraient la cause des troubles nerveux observés.* L'impossibilité de l'anatomie pathologique de démontrer l'existence de lésion au niveau du système nerveux n'est qu'en faveur de l'origine humorale tout au moins au début des troubles psychiques et moteurs observés chez l'homme et chez l'animal.

Conclusions.

Il résulte de ce travail :

1^o que l'hyposulfite de soude à 20 % neutralise la toxicité de l'acétate basique de plomb à 40 %. Chez le viron et chez le cobaye.

2^o Que cette neutralisation est probablement due à la formation dans l'organisme d'un sel insoluble, inactif. Mais le rôle antichoc de l'hyposulfite ne doit pas être négligeable.

3^o Cette neutralisation se traduit au point de vue humoral par une suppression de la coproporphyrinurie saturnine du lapin. L'apparition de cette coproporphyrinurie, expression physio-pathologique spécifique, constante et précoce de l'intoxication saturnine, est empêchée par l'hyposulfite de soude.

4^o Les troubles nerveux d'origine saturnine sont tout au moins, au début de l'intoxication chronique, l'expression d'un trouble physico-chimique des cen-

tres nerveux régulateurs de la chronaxie. L'hypo-
sulfite de soude, en neutralisant le toxique, em-
pêche l'apparition de ces troubles.

*(Travail du Laboratoire de la Chaire de Phy-
siologie de la Faculté de Médecine de
Paris.)*

Vu : Le Président de la thèse,
L. BINET.

Vu : Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD. — Colique de plomb (*Journ. des Praticiens* 20 octobre 1928).
- AJURIAGUERRA (J. DE). — Les polynévrites expérimentales (*Revue neurologique*, t. 70, n° 5, novembre 1938).
- ANGUELOFF. — Contribution à l'étude de l'encéphalopathie saturnine à forme délirante (Thèse Montpellier, 1934-1935).
- AUBERTIN et FOULON. — Colique de plomb suivie rapidement d'urémie mortelle (Soc. Méd. d. Hôp., 2 fév. 1928, p. 88).
- BAONVILLE (H.), TITECA (J.). — Méningite saturnine (*Le Scalpel*, n° 9, 4 mars 1933, p. 279).
- BAONVILLE (H.), LEY (J.), TITECA (J.). — Méningo-encéphalite saturnine (I^{er} Congr. hollando-belge de neurol., de psych., in. *Bruxelles médical*, n° 33, 17 juin 1934).
- BENON (R.). — Saturnisme et pathologie mentale (*L'Hôpital*, n° 324, déc. 1932 (A)).
- BINET (L.) et PÉREL (L.). — Preuve du pouvoir antitoxique de Glutathion (C. R. Soc. Biol., t. CXXIV, n° 28, 1938, p. 447).
- BINET (L.), PÉREL (L.) et GLOTZ (M^{lle} Geneviève). — Action de l'hyposulfite de soude sur la coproporphyrinurie saturnine expérimentale du lapin (C. R. Soc. Biol., octobre 1939).

- BINET (L.) et PÉREL (L.). — Intoxication saturnine expérimentale ; essais de neutralisations (C. R. Soc. Biol., n° 24, 1939, p. 956).
- BINET (L.), PÉREL (L.) et CHAUCHARD (Paul). — Action de l'hyposulfite de soude sur la paralysie saturnine expérimentale du cobaye ; remarques physiopathologiques (C. R. Soc. Biol., à paraître).
- BLACKMAN (Jr. S. S.). — Lesions of lead encephalitis in children (*Bul. Johns Hopkins Hosp.*, 61, 1-61, juil. 1937).
- BOBBIO (A.). — Sul comportamento della coproporfirinuria nelle affezioni chirurgiche delle vu biliari (*Gior. d. r. Accad. di med. di Torino* (Mem. orig.), 97, 41-50, janv.-mars 1934).
- BOURGUIGNON. — La chranxie chez l'Homme. Masson, 1923.
- BRUGSET et KEYS. — Séparations et détermination quantitative des diverses porphyrines (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1938, 557).
- CACCURI (S.). — La lipemia nel saturnismo ; experimento (*Folia Med.*, 16, 48, janv. 15, 1930).
- CASANOVA (F.). — Ricerche non carico di coproporfirina endovena nell' uomo la coproporfirinuria (*Fisiol. e med.*, 8, 403-409, 20 sept. 1937).
- CASANOVA (F.), MALAGUSI (A.). — Il metodo spettro colorimetrico per oil dosaggio della coproporfirina (*Diag. e see de Lab.*, 7, 18-26, 25 janv. 1936).
- CIOVINI (M.). — Vago, capsula surrenale asfissia, nella circolazione del glicosio e dei leucociti (Ricerche sperimentali). Pressione arteriosa, glicemia, soglia renale dello zucchero, nella nefrite saturnina (Ricerche cliniche) (*Pensiero Med.*, 19, 763-803-883, 1930).

- CRESOLI. — La colesterinemia nel saturnismo acuto e cronico (*Clin. Med. Ital.*, 1924, p. 99).
- DÉJÉRINE-KLUMPKE. — Polynévrite en général, paralysies et atrophies saturnines en particulier (Thèse de Paris, 1889).
- DOBRINER (K.). — Simultaneous excretion of coproporphyrin I and III in case of chronic porphyria (*Proc. soc. exper. biol. and Med.*, 35, 175-176, oct. 1936).
- DOSIOS (A.), MEMETRIU (N.). — Méningo-encéphalite saturnine (*Bul. de la Soc. de Psych. de Bucarest*, t. II, p. 202, avril-juin 1937).
- DUVOIR. — L'hypertension paroxystique des saturnins (*Journ. Méd. franç.*, novembre 1928).
- DUVOIR, GOLDBERG et THORAIN. — Intoxication par le sous-acétate de plomb (Soc. de Méd. légale, 9 déc. 1929).
- Intoxication par le sous-acétate de plomb (Soc. de Méd. légale, janvier 1930).
- DUVOIR et POLLET. — Encyclopédie médico-chirurgicale, vol. Intoxications, 1936.
- EDEN. — Encéphalopathie par saturnisme (*The Lancet*, 2 mars 1935).
- ELDRIDGE. — A study of the toxicity of lead tetra-ethyl (Reports of Chemical Warfare Service, t. XXIX, 1924).
- ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE. — The Tetra etyl Gosoline report (*Journ. Am. Med. Ass.*, 1926, p. 353).
- EWSEROWA (E. K.). — Lead poisoning. Effects on nervous system of dogs (*Arch. f. Psychiat.*, 88, 752-775, 1929).

- FEIL (A.). — Les hématies à granulations basophiles, symptôme très important du saturnisme.
- Le saturnisme en France d'après la statistique officielle (*Presse méd.*, 45, 32, 7 janv. 1937).
- Action du plomb sur l'appareil respiratoire (*La Presse méd.*, n° 30, 14 avril 1937).
- FEIL et HEIM DE BALSAC. — Valeur diagnostique comparée des signes cliniques dans le saturnisme au début (*Paris médical*, 1923, p. 463).
- FONTANA (A.). — La milza saturnina (saturnisme chronique) (*Clin. Med. Ital.*, 66, 559-595, June 1935).
- FRADIN (R.). — Néphrite aiguë saturnine (Thèse de Paris, 1936, Vigot frères, édit., Paris).
- GELINAIS (Henri). — Encéphalopathie saturnine (Réunion scient. de l'hôp. Notre-Dame, 11 mars 1937, in *Union méd. du Canada*, n° 6, Montréal, juin 1937).
- GOYER, THIERS, FLOTARD. — Saturnisme aigu grave guéri par infiltration du sympathique lombaire et ingestion de morgali (*Le Répert. Méd. prat.*, mai 1938, p. 5158).
- GRISOLLE. — Mémoires sur quelques-uns des accidents cérébraux produits par les préparations saturnines (*Rev. hebdomadaire*, 1836).
- HAMILTON. — Plomb tétra-éthyle (Hygiène du Travail, fasc. 139, 1928, p. 1).
- HEIM, AGASSE-LAFONT et FEIL. — L'apparition et la progression du saturnisme professionnel (*Presse médicale*, 6 septembre 1924).
- HORWITT (M. K.), COWGILL (G. R.). — Action de l'ingestion de plomb sur l'organisme. Etude sur le rat (*J. Pharm. Exp. Therap.*, t. 61, n° 3, 1937, in *Arch. des mal. prof.*, t. I, n° 5, p. 433, nov. 1938).

- ICHOK. — Le tétra-éthyle de plomb. Une nouvelle source de saturnisme (*Presse médicale*, n° 71, 5 septembre 1928, p. 1127).
- LAIGNEL-LAVASTINE et FOUQUES (J.). — Colique de plomb traitée par l'acétylcholine (Soc. Méd. des Hôp., 8 mars 1929).
- LECLERCQ (J.) et GERNEZ (C.). — Traitement de l'intoxication par le plomb (*Pratique médico-chirurgicale*, t. VII, Paris, 1931. Masson).
- LOURAU (M.), SACY (G. S. DE), ARTHUS (A.). — Stabilité de l'anémie produite dans le saturnisme expérimental (Soc. de Biol., séance du 11 juin 1938, in C. R. de la Soc. de Biol., n° 19, p. 512, 1938).
- LUND (C.). — Effect of chronic lead poisoning on reproductive capacity (*Mord Hyg. tidjskr.*, 18, 12-20, 1937).
- Mc DONALD. — The minor manifestations of plumbism in childhood (*The Medical Journal of Australia*, June 21, 1930).
- MANGERI (S.) et MUTOLO (P.). — Contributio alla conoscenza della genesi della porfirine. Influenza della milza sulla porfirinuria sperimentale. Pathologico. Geneva, 27, 398-402, 1935.
- MASSA (M.). — Porfirine e calcio n'ell'intossicazione de piombo rillievi potogenetici e risultati terapeutici (*Gior. di clin. Med.*, 14 ñ, 1391-1403, 30 décembre 1933).
- Studi sulle porfirine nell'intossicazione saturnina (*Ateneo Parmense*, 7, 347-371, novembre-décembre 1935).
- MAUGERI (C.), SANTI (S.). — Calcium et magnésium dans la prophylaxie du saturnisme expérimental (*Medi-*

cina del Lavoro, t. 29, n° 1, janv. 1938, in *Arch. des mal. prof.*, t. I, n° 2, p. 143, mai-juin 1938).

MEISEL (J.). — Emploi du sulfate d'atropine intraveineux pour calmer les crises parasymphatiques tenaces d'asthme, de coliques de plomb, de vomissements incoercibles de la grossesse (*Le Monde médical*, n° 927, 1^{er} déc. 1938, p. 909).

MOLLARET (P.). — Interprétation du fonctionnement du système nerveux par la notion de subordination.

NÉLIS (P.). — Sur le rapport entre l'intoxication saturnine et les granulations basophiles (*Annales d'Hygiène publique, industr. et sociale*, nouvelle série, t. X, sept. 1932).

NETTER (R.). — Hypoglobulie expérimentale par intoxication saturnine ménagée (C. R. de la Soc. de Biol., t. CXV, n° 10, 1934).

NETZLEY (R. E.). — Lead encephalitis precipitated by acute infection (*California and West med.*, 46, 306-308, May 1937).

NIDA. — Sur un cas de blessure par plomb de chasse (Soc. belge d'Ophtalmologie, séance du 24 nov. 1929).

OMARU (I.). — Histologische Veränderungen des Nervensystems bei der experimentellen Bleivergiftung (*Fukuoka Ikwadaigaku Zasshi*, 24, 7-9, feb. 1931).

PAGNIEZ (Ph.), PLICHET (A.), SALLES (P.). — A propos d'un cas d'encéphalopathie saturnine (*Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, n° 16, 21 mai 1934, séance du 11 mai 1934).

PAVLOFF. — Trouble des échanges azotés dans le saturnisme expérimental (Soc. de Biol., 8 juillet 1927, p. 361).

PAVLOFF (M.). — Recherches sur le saturnisme expérimental. Echanges glucidiques, lipoidiques et minéraux (Compt. Rend. Soc. de Biol., 97, 430, July 15, 1927).

PETRONIO (G.). — Neuriti retrobulbari tossiche avvelenamento da piombo (*Pathologica geneva*, 1912, 13 V.).

PINARD. — Saturnisme (*Traité de Médecine*, Roger, Vidal, Teissier, fasc. VI, 1922, p. 56).

POLICARD (A.). — Les bases de l'étude biologique expérimentale des intoxications (in *Intoxications Encyclop. Méd. Chirurg.*, 1936).

— La Microincinération. Hermann et Cie, 1938.

POMETTA. — Le traitement rationnel de l'intoxication saturnine (*Journ. de Méd. de Paris*, 27 oct. 1932, p. 43).

PORRITT (N.). — Cumulative effects of infinitesimal doses of lead (*Brit. M. J.*, 2, 92-94, July 18, 1931).

RATHERY (E.) et MICHEL (R.). — Néphrite subaiguë, anurie et mort consécutive à l'ingestion répétée de petites doses de sous-acétate de plomb (*Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. de Paris*, 1923, 3^e s., XLXII, 962-973).

RICHARD (Abel). — Contribution à l'étude du mécanisme et du diagnostic de quelques intoxications du système nerveux (*Journ. Physio et Path. générale*, t. 35, n° 3, 1937, p. 735).

— Titres et travaux scientifiques, 1939, p. 27.

ROA LAGO (E.). — Les injections de thiosinamine dans le saturnisme chronique (*Rev. Méd. Gallega*, juin 1926, n° 6).

ROGER (H.) et BAUMEL (J.). — Polynévrite saturnine des extenseurs du poignet chez un mineur avec exa-

gération des réflexes tendineux, tumeur dorsale de la main et hypotension artérielle, quelques considérations sur le saturnisme dans les mines de plomb. (*Montpellier médical*, 1912, XXXV).

RUPP. — Résistance globulaire dans le saturnisme (*Arch. f. Hyg.*, 1928, p. 165).

SABATINI (G.), MOLFINO (F.) et MAZZANTINI (M.). — Solfoterapia del saturnismo cronico ed eliminazione urinaria provocata del piosubo (*Med. Del lavoro*, 28, 129-138, May 1937).

SCREMIN. — Rapports du saturnisme et des constantes physiques des sels de plomb (*Arch. Intern. Pharm. et Thér.*, 1927, p. 339).

SHELDEN (W. D.), DOYLE (J. B.) et OSTERBERG (A. E.). — Neuritis from arsenic and lead significance of chemical studies in diagnosis (*Arch. Neurol. et Psychiat.*, 27, 322-332, fév. 1932).

TAEGER (H.). — Traitement du saturnisme par le calcium (*La Presse méd.*, 11 mai 1938).

TEDESCHI (E.). — Sulla neuriti a forma atassica nel saturnismo (*Tommasi Napoli*, 1911, VI, 177-183).

— Neuritis sciatiche saturnine (*Tommasi Napoli*, 1922, XXXVIII, 49-52).

JARTFISINGER. — Dosage du plomb du sang après mobilisation en vue du diagnostic, valeur de la méthode dans le diagnostic du saturnisme (*Presse méd.*, n^{os} 34, 27 avril 1938).

TRÉMOLLIÈRES. — Saturnisme et méningite tuberculeuse, contribution au démembrement de l'encéphalopathie saturnine (*Société médicale des Hôp. de Paris*, séance du 9 novembre 1928).

TRENEL (M.). — Un cas de paralysie saturnine figuré dans un dessin de Pietro Francesco Moia (*Aesculape*, n° 2, mars 1932).

TROTTIER (A.). — History of lead poisoning (*Univ. West antariom. J.*, 7, 143-147, april 1937).

TUMANOVA (E. S.). — Effect of acute and chronie poisoning with organic lead salts on sexual cycle of mouse (*Fiziol zhur*, 18, 698-705, 1935).

VALENTIN. — La question du plomb tétra-éthyle (Les congr. journées intern. de pathol. et d'org. du travail. Paris, le 16 juin 1937 ; in *Concours méd.*, n° 34, 22 août 1937).

VIGLIANI (E.) et ANGELERI (C.). — Ricerche sulle porfirine nel plasma (intoxicazion par le plomb). (*Gior. d. r. Accad. di med. di Torino* (arte seconda), 98, 167-171, april-june 1935).

VIGLIANI (T.). — Dosaggio quantitativo delle porfirine col metodo della fluorescenza e dati sul contenuto in coproporfirina delle orine in condizioni normali e patologiche (*Minerva med.*, 2, 674-683, nov. 17, 1933).

— Ricerche sul ricambio delle porfirine nelle affezioni epatiche e sulla eliminazione del copro e della protoporfirina iniettate endovena dell'omo (*Arch. per le sc. Med.*, 65, 391-422, fév. 1938).

VIGILIANI (Enrico C.). — Les méthodes nouvelles de dépistage du saturnisme : le métabolisme des porphyrines et l'examen spectrographique du sang. *Archives des maladies professionnelles*, t. I, n° 3, juill.-août.

— Saturnismo cronico (*Rassegna d. previd sociale*, 23 21-31 april-may 1936).

- VILLARET (Maurice) et WALLICH (Robert). — A propos d'un cas de coliques saturnines avec double parotidite sans hypertension artérielle périphérique. Le rôle du spasme vasculaire localisé (*Paris médical*, n° 24, 13 juin 1931).
- VINAR (M.). — Intoxication saturnisme chronique (*Revue neurol.*, t. II, n° 1, juill. 1934).
- VOGT. — Radiodiagnostic de l'intoxication par le Pb. (*The Journal of the American Medical Association*, n° 2, 9 janvier 1932, p. 125).
- VONDRAGEK. — Cas de saturnisme chronique (présentation de la malade) (Soc. de Neurol. de Prague, séance 8 mai 1935, in *Bull. et Mém. de la Soc. de Neurol. de Paris*, déc. 1935).
- WATSON (C. J.). — Fate of parenterally administered crystalline urobilin : urobilin tolerance test of Liver function (*J. Clin. Investigation*, 15, 327-334, mai 1936).
- WINCKLER. — Quelle valeur peut-on attribuer à l'apparition des hématies à granulations basophiles par l'absorption d'iodure de potassium chez les saturnins (in *Presse med.*, n° 76, 22 sept. 1937).
- ZINK (K.). — L'intoxication saturnine et son traitement par le selvadin (*Rev. des progr. therap.*, sept-oct., nos 9, 10, 1933).